

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Jean BARDET

Né le 22 Juin 1941 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS SUR LA CONTRACTILITE MYOCARDIQUE
DU BLOCAGE SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS
ADRENERGIQUES CARDIAQUES PAR L'ICI 50172
(PRACTOLOL)

Président : Monsieur le Professeur A. MATHIVAT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547103_0010

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean BARDET

Né le 22 Juin 1941 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS SUR LA CONTRACTILITE MYOCARDIQUE
DU BLOCAGE SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS
ADRENERGIQUES CARDIAQUES PAR L'ICI 50172
(PRACTOLOL)

Président : Monsieur le Professeur A. MATHIVAT



A mes parents

A mes beaux-parents,

A ma femme

A Monsieur le Professeur A. MATHIVAT
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Il m'a accueilli dans son Service avec la plus
grande bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude
et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur R. TRICOT
qui m'a initié à la Cardiologie

En témoignage de mon respectueux attachement

A Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN
qui a bien voulu me faire participer à son
enseignement de la Chaire de Pathologie Expérimentale
et profiter de sa longue expérience

En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.-P. BOURDARIAS
qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a
guidé de ses conseils tout au long de sa réalisation.

En témoignage de ma respectueuse amitié et de
ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé VALERE
qui a su m'apprendre ce qu'était la Médecine
Humaine.

En témoignage de ma fidèle amitié.

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Docteur J. JEHIEL

Monsieur le Professeur R. TRICOT

Monsieur le Professeur A. MATHIVAT

Monsieur le Professeur Agrégé E. FLORENTIN

A mes Maîtres de Faculté :

Monsieur le Professeur FP. MERKLEN

Monsieur le Professeur Agrégé VARGON

Monsieur le Professeur Agrégé Ph. MEYER

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur J. BAUMAN

Monsieur le Docteur A. DUFOUR

Monsieur le Docteur R. VILAIN

Monsieur le Professeur Agrégé CORNET

Monsieur le Professeur L. DE GENNES

Monsieur le Professeur J. JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur P. MORIN

A mes amis les Docteurs Gil ROUDY et Paulo ROCHA
qui dès le premier jour ont bien voulu
m'incorporer dans leur Equipe d'Hémodynamiciens et
dont la collaboration m'a été précieuse.

En témoignage de notre amitié.

Au personnel Infirmier de l'Unité de Soins
Intensifs de l'Hôpital Ambroise Paré
dont le dévouement et la compétence technique m'ont
beaucoup aidé à l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

Le blocage beta-adrénergique sélectif par le Practolol (ICI 50172) s'est avéré , expérimentalement et en clinique, un moyen thérapeutique efficace des troubles du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire (31,35,46,48) , y compris à la phase aiguë de l'infarctus myocardique (3,15,31,50,57) . En outre , l'administration de Practolol améliore la tolérance à l'effort chez des patients atteints d'angine de poitrine (3,74,89) et semble dénuée d'effets secondaires. En effet , aux doses thérapeutiques , le Practolol ne supprime pas la vaso-dilatation induite par la stimulation adrénergique dans le territoire périphérique (19,39) et coronaire (79) , et n'augmente pas la résistance des voies aériennes chez l'asthmatique (56,68) .

Aux doses provoquant un même effet bradycardisant , le Practolol détermine une diminution moins importante du débit cardiaque que le Propranolol (31,33,36,49,98) . Le volume d'éjection ne diminue pas (31) ou même augmente (38,54) . On a suggéré que cette différence des effets du Practolol sur le débit cardiaque pouvait être due à une différence d'action des deux drogues sur la force contractile du myocarde , et que le Practolol aurait un effet plus chronotrope négatif qu'inotrope négatif , du moins sur le coeur normal (54) . Le but de ce travail est d'apprécier la part respective des effets chronotrope et inotrope négatifs du Practolol dans la dépression de la contractilité myocardique .

I - NOTION DE RECEPTEUR ADRENERGIQUE

Il a fallu près d'un demi-siècle , depuis les travaux de LANGLEY (1905) pour préciser la notion de récepteur adrénér-
gique . Cet auteur suggérait déjà l'existence dans les tis-
sus de deux types de récepteurs , les uns excitateurs ou
moteurs , les autres inhibiteurs (53) . La réponse d'un tis-
su dépend de la proportion relative de l'un ou l'autre ré-
cepteur qu'il contient . DALE en 1906 montra que l'ergot de
seigle annulait ou même inversait toutes les actions excita-
trices de l'adrénaline sauf l'action cardio-stimulatrice
(26) . C'est en 1948 que AHLQUIST (2) définit clairement la
notion de récepteur adrénergique . En étudiant l'action de
six amines sympathiques il pouvait les classer par ordre
croissant suivant leur capacité à provoquer une vaso-cons-
triction : la noradrénaline étant la plus active , l'isopro-
térénol le moins actif . Par contre cet ordre de puissance
se trouvait inversé lorsqu'il étudiait leur action stimulan-
te sur le muscle cardiaque . Le terme d'excitateur et d'inhi-
biteur lui semblant impropre , il proposa de les appeler al-
pha et beta : les récepteurs alpha répondant surtout à l'a-
drénaline et les récepteurs beta à l'isoprotérénol .

Lorsque AHLQUIST publia ses travaux , seuls les inhibiteurs
des récepteurs alpha-adrénergiques étaient connus . La décou-
verte en 1958 par POWEL & SLATER (73) du dichloroisoprotéré-
nol premier agent beta-bloquant apporta une confirmation
éclatante aux travaux d'AHLQUIST .

MORAN & PERKINS (65) utilisant cette drogue à leur tour ont
montré qu'elle bloquait électivement l'action stimulatrice
sur le coeur et inhibitrice sur les autres organes . Cet ef-
fet correspondant à un effet anti-beta était bien différent
de l'action alpha bloquée de l'ergot .

Les travaux de SUTHERLAND (100) ces dernières années ont apporté un support biochimique à ces constatations expérimentales . Cet auteur a montré que la glycogénolyse hépatique se fait par l'intermédiaire du 3'5' AMP cyclique qui active la phosphorylase-kinase . Le 3'5' AMP cyclique est lui-même sous la dépendance de deux enzymes : d'une part l'adénylcyclase qui est surtout présente dans la membrane cellulaire et dont le rôle est de catalyser la transformation de l'ATP en 3'5' AMP cyclique ; d'autre part la phosphodiesterase dont le rôle est de transformer le 3'5' AMP cyclique actif en adénosine monophosphate inactif . Les catécholamines accélèrent la glycogénolyse en activant directement ou indirectement l'adénylcyclase . L'intérêt de ce système biochimique, est qu'il semble quasi-universel . Le 3'5' AMP cyclique serait un médiateur qui servirait de lien entre la plupart des hormones non stéroïdes et les systèmes enzymatiques intracellulaires . Ainsi le mécanisme d'action hormonal pourrait être schématisé de la façon suivante . Il existerait au niveau des organes récepteurs des différentes hormones des sites spécifiques au niveau desquels se fixeraient ces hormones . Une fois fixées ces hormones provoqueraient la formation de 3'5' AMP par l'intermédiaire de l'adénylcyclase . L'AMP cyclique serait à son tour responsable de réactions métaboliques en chaîne , variables d'une cellule à l'autre , en fonction du capital enzymatique de ces cellules .

Ainsi pourrait être définie une double spécificité hormonale : a) une spécificité structurale spatiale localisée au niveau de la membrane cellulaire ; b) une spécificité métabolique dépendant du capital enzymatique de chaque cellule effectrice . Ce concept permet de comprendre qu'une même hormone puisse agir au niveau d'organes effecteurs différents à la condition que ces organes soient porteurs du site spatial spécifique de l'hormone , la réponse à cette stimulation hormonale

dépendant du capital enzymatique de la cellule où s'est fixée l'hormone . Ce même concept explique aussi que deux hormones différentes puissent agir au niveau de la même cellule (à la condition que cette cellule possède le site spécifique de chaque hormone) et provoquer la même réponse métabolique, puisque cette réponse se fait dans les deux cas par l'intermédiaire du 3'5' AMP cyclique qui active dans une même cellule les mêmes chaînes enzymatiques . Nous reverrons l'intérêt de ces constatations à propos des corps beta-bloquants et du glucagon . Au niveau du muscle cardiaque , quoique les résultats des travaux expérimentaux soient parfois discordants , il semble bien que l'action inotrope positive des catécholamines se fassent par l'intermédiaire de l'AMP cyclique . En effet des 4 critères exigés par SUTHERLAND pour affirmer qu'une action hormonale est induite par l'intermédiaire de l'AMP cyclique , trois sont présents (101) :

1 - L'adénylcyclase est activée dans les préparations de cellules myocardiques broyées par les catécholamines (60)

2 - La concentration tissulaire en AMP cyclique augmente après stimulation adrénergique (76) .

3 - La réponse aux catécholamines est augmentée par la théophylline (75) .

4 - Le dernier critère (réponse directe de l'AMP cyclique) n'a pas été retrouvé par SUTHERLAND & coll. (75,76,101) car ce métabolite ne traverse pas la membrane cellulaire cardiaque . Toutefois , dans un travail plus récent , SKELTON & coll. ont montré qu'un dérivé de l'AMP cyclique , le dibutyryl cyclique adénosine 3'5' monophosphate augmentait la contractilité du pilier isolé de chat et que les beta-bloquants ne supprimaient pas cette action (87) . Ces expériences confirment bien que les catécholamines agissent par l'intermédiaire de l'AMP cyclique .

Plus récemment ROBISON & coll. (77) réhabilitant la vieille notion de sympathine E et sympathine I de CANNON & ROSENBLUTH (21) ont montré que si l'activité sympathique beta correspondait bien à une augmentation de la concentration en AMP cyclique , par contre l'activité alpha correspondait au contraire à une diminution de la concentration en AMP cyclique , sans qu'il soit possible de préciser si cette baisse se fait par l'intermédiaire d'une inactivation de la phosphodiesterase ou par un mécanisme indirect , comme c'est le cas pour l'insuline ou les prostaglandines .

Le mécanisme d'action des catécholamines devient alors clair puisqu'elles ont un double effet d'augmentation et de diminution du taux d'AMP cyclique intra-cellulaire : cette action est tantôt isolée , tantôt couplée et le résultat final est la somme algébrique de ces deux actions . Les corps beta ou alpha bloquants inhibant l'un de ces effets laisse apparaître l'autre à l'état pur . Cette double action permet de concevoir tous les intermédiaires entre l'action beta et alpha en accord avec la classification d'ÅHLQUIST et aussi l'existence de récepteurs beta 1 et beta 2 selon la nouvelle classification de LANDS (52) .

Un agent stimulant adrénergique , alpha ou beta a une identité de site avec le récepteur qui lui permet de s'unir à lui et suscite une réponse au niveau de la cellule cible (4) . A l'opposé un agent beta bloquant , tout en ayant la même identité de site avec le récepteur que l'agent stimulant , ne provoque aucune réponse cellulaire ; mais par son identité de site empêche tout effet ultérieur d'un stimulant actif .

Outre le dichloroisoprotérénol , on a synthétisé de nombreux agents beta-bloquants ; dérivant de l'isoprénaline , ils ne diffèrent les uns des autres que sur le plan quantitatif , bloquant plus ou moins complètement les récepteurs beta-adrénergiques (28) . Très récemment l'ICI 50172 (Practolol) a été synthétisé qui a la particularité de bloquer sélectivement les récepteurs beta cardiaques .

II - PHARMACOLOGIE DU PRACTOLOL

1) PHARMACODYNAMIE

Il s'agit du 4 (2 hydroxy-3 isopropylaminopropoxy) acétanilide , de poids moléculaire 266,3 , né de la substitution d'un groupement acétamide en position para , par rapport au propranolol . Cette substitution modifie profondément les propriétés physicochimiques en ce sens qu'il y a une réduction très importante de la lipo-solubilité du produit , avec ses conséquences quant à la répartition dans l'organisme . Rappelons que le propranolol franchit facilement la barrière hémato-méningée et n'est retrouvé dans l'urine qu'à l'état de traces , et sous forme non métabolisée ; sa demi-vie est d'environ deux heures .

Par contre , comme l'ont montré SCALES & COSGROVE (82) , la répartition du Practolol est toute différente . Après administration per os et intra-veineuse , l'ICI 50172 est rapidement réparti dans tous les tissus chez le rat , le chien et la souris . Les concentrations les plus basses se trouvent dans le cerveau et le sang de ces espèces , et les plus élevées dans certaines glandes sécrétrices de la souris . Dans les trois espèces , on a mis en évidence une recirculation entéro-hépatique de la drogue et de ses métabolites . La demi-vie dans les tissus et le sang du chien et du rat est de six à huit heures . Pendant les huit premières heures chez le chien , 95% au moins de l'ICI 50172 marqué du sang total persiste , inchangé . La drogue est excrétée inchangée dans l'urine du chien et du rat dans la proportion d'au moins 85% . Les 15% restants sont excrétés dans l'urine sous forme de 18 métabolites . Le métabolite principal , comptant pour 3% de la dose, a été identifié comme la 2 hydroxy-4- (2 hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) acétanilide . Un tiers en est excrété à l'état libre , le reste sous forme conjuguée . Ce conjugué est très stable avec la beta-glucuronidase et s'avère être un glucoro-conjugué du phénol (par analyse du produit isolé) . La formation de Co_2 marqué et d'urée marquée à partir de

l'ICI 50172 marqué au carbone 14 suggère qu'environ 4% de la drogue sont métabolisés par déplacement de la chaîne latérale acétyl .

Chez l'homme , 80% de la drogue sont éliminés en 24 heures , et le restant dans les 24 heures suivantes ; la demi-vie est de 12 heures environ . La faible concentration de la drogue dans le sang et le cerveau rend compte de l'absence d'action centrale , comme nous le verrons par la suite .

La toxicité de la drogue est faible ; la dose létale-50 est plus grande (au moins double) que celle du Propranolol , quelle que soit la voie d'administration .

Ce produit n'a pas d'action létale subaiguë ni d'action carcinogène , et tératogène .

2) LE PRACTOLOL EST UN BETA BLOQUANT QUI SE DEFINIT PAR RAPPORT AU PROPRANOLOL PAR 3 CARACTERISTIQUES ESSENTIELLES

a) C'est un beta bloquant sélectif n'agissant qu'au niveau des beta récepteurs type 1 , c'est-à-dire en pratique les récepteurs cardiaques .

Cette sélectivité du blocage beta adrénergique permet d'administrer la drogue aux patients asthmatiques car il n'entraîne pas de broncho-constriction (71,81) . De même ROSS (79) distingue les effets de la stimulation sur les récepteurs beta des coronaires et sur ceux du myocarde , de sorte que , à l'opposé du Propranolol le Practolol n'entraîne pas de vasoconstriction coronarienne (20) . Enfin le Practolol n'a aucune action sur la glycogénolyse qui est sous la dépendance des récepteurs beta 2 . Le mécanisme du blocage sélectif est mal élucidé . Trois explications théoriques peuvent être avancées . Il peut s'agir :

- Soit d'une activité sympathomimétique intrinsèque du produit .
- Soit de son absence d'effet sur les récepteurs vasculaires périphériques .
- Soit de son incapacité à produire un effet stabilisateur de membrane .

b) Le Practolol possède une action agoniste (effet sympathomimétique intrinsèque) .

Cette propriété est commune à de nombreux beta bloquants qui, aux doses beta bloquantes , ont une activité intrinsèque suffisante pour que le complexe formé au niveau du récepteur puisse provoquer une stimulation beta . DUNLOP & SHANKS (28) ont pu mettre en évidence cette action agoniste beta bloquante sur des préparations d'oreillette isolée et sur des animaux pré-traités par la réserpine ou la syrosingopine . L'adminis-

tration d'une drogue beta bloquante ayant un effet agoniste provoque chez l'animal pré-traité une tachycardie et une augmentation du débit cardiaque , avec chute de la pression sanguine par vaso-dilatation . Sur le chat , l'ICI 50172 a une action agonsite très inférieure à celle du dichloroisoprotérénol mais celle-ci est plus marquée que celle du Pro-néthanol et du Propranolol (augmentation de fréquence de 26 à 33 battements par minute par ICI 50172 , contre 96 par le ICI , et 0 par le Propranolol . Expérimentalement l'effet chronotrope positif de l'ICI 50172 est inhibé par le Propranolol , ce qui implique que les récepteurs répondant aux incitations agonistes et antagonistes du produit sont les mêmes . Enfin , un effet inotrope positif aurait été mis en évidence in vivo et in vitro (6) .

c) Le Practolol ne possède aucun effet stabilisateur de membrane , qui se manifeste par ce que l'on a appelé : activité anesthésique locale et effet "quinidine-like" .

- En testant la quantité de drogue nécessaire pour diminuer le potentiel d'action d'un nerf isolé (ou plus simplement celle qui suffit à provoquer une anesthésie cornéenne chez le lapin) , BARRETT & coll. (8) et DUNLOP (28) ont montré que l'ICI 50172 , à l'inverse du d et du Propranolol , n'a aucune action anesthésique locale . Si 8 g/ml de procaïne suffisent , à réduire de 50% l'amplitude du potentiel d'action du sciatique isolé de grenouille , 200 g/ml d'ICI 50172 restent sans effet , et 400 g/ml ne provoquent qu'une légère diminution d'amplitude du potentiel d'action .

Cette absence d'effet anesthésique local semble parallèle à l'absence d'effet antiarythmique propre comme l'ont bien souligné SAMANI & coll. (90) quoique pour MORALES-AGUILERA & coll. (64) ce parallélisme n'existe pas . En effet l'ICI 50172 ne provoque aucune modification du potentiel d'action de la cellu-

le myocardique (10) contrairement au Propranolol qui a des propriétés "quinidine-like" (103) c'est cet effet quinidine-like qui expliquerait l'aptitude du Propranolol à supprimer les arythmies digitaliques (91) . Cependant le mécanisme d'action de la quinidine et du Propranolol semble bien différent car si comme la quinidine le Propranolol diminue la vitesse de montée du potentiel d'action (27,99) à l'opposé de celle-ci il diminue la période réfractaire effective dans les fibres de Purkinje (27,106) . Le terme de "quinidine-like" est donc un terme imparfait (37) puisque le Propranolol raccourcit le potentiel d'action en diminuant la durée de la repolarisation diastolique précoce alors que la quinidine allonge toutes les phases du potentiel d'action (23) . L'action antiarythmique du Propranolol se rapproche donc plus de celle de la diphénylhydantoïne qui entraîne aussi un raccourcissement du potentiel d'action (14) de la phase réfractaire effective et comme pour cette drogue l'action antiarythmique serait liée à une diminution de la conduction décrémenteielle , cette conduction décrémenteielle étant à l'origine des tachycardies par phénomène de réentrée (13) . L'ICI 50172 semble dépourvu d'effet stabilisateur de membrane , et par conséquent , d'effet dépresseur myocardique direct , d'action dépressive de la conduction auriculo-ventriculaire , et de pouvoir antiarythmique propre . Seuls PAPP & VAUGHAN WILLIAMS (69) ont trouvé un effet stabilisateur de membrane , 100 fois moindre que celui du Propranolol ; mais leurs constatations n'ont pas été confirmées par d'autres .

Mais cet effet "quinidine-like" n'est pas le seul à expliquer l'effet antiarythmique des beta-bloquants même sur les arythmies induites par l'oubaïne . En effet des études faites sur les dextro et livo isomères du Propranolol qui ont le même effet anesthésique local mais diffère par leur action beta-bloquante (7) ont montré que l'isomère dont l'action beta-bloquante était la

plus importante était aussi le plus actif à prévenir les arythmies digitaliques (29) . Ces deux propriétés sont donc en partie liées . Ce qui explique que l'ICI 50172 qui n'a pas d'action "quinidine-like" mais seulement beta-bloquante soit néanmoins actif dans les arythmies digitaliques (69) .

Pharmacologiquement le Practolol apparaît donc comme un agent bloquant sélectivement les récepteurs adrénérgiques beta 1 , dont les récepteurs myocardiques (52) , dépourvu d'action anesthésique locale mais possédant une action agoniste beta faible.

III - INDEX DE CONTRACTILITE

1) INDEX DE CONTRACTILITE TIRES DE LA PREMIERE DERIVEE DE LA PRESSION VENTRICULAIRE GAUCHE .

Le pic dp/dt VG est un reflet fidèle de l'état inotrope du myocarde : à toute augmentation de la contractilité correspond une élévation du pic dp/dt et à toute diminution une diminution du pic dp/dt . Cependant ce pic est aussi sous la dépendance de la fréquence cardiaque , de la pré-charge et de la post-charge .

a) Il existe une relation linéaire entre le pic de dp/dt et la fréquence cardiaque (40,125) . Cette augmentation de la contractilité en fonction de la fréquence est en rapport avec l'effet Bowditch . En conséquence la mesure du pic de dp/dt est sans valeur pour apprécier l'état inotrope lorsque les variations de cet état s'accompagnent de modifications de fréquence .

b) Toute augmentation de la pression ou du volume télé-diastolique augmente le pic de dp/dt (105) . La simple augmentation du retour veineux que produit l'élévation des membres inférieurs suffit à augmenter le pic de dp/dt (59) .

c) De même , le pic dp/dt est influencé par les variations de la pression artérielle diastolique qui est le facteur déterminant principal de la post-charge . Puisque la vitesse d'augmentation de pression dans le VG s'élève jusqu'à l'ouverture des valves sigmoïdes , plus cette ouverture nécessite une pression élevée , plus la vitesse sera grande (105) et le pic de dp/dt élevé .

En outre une élévation prolongée de la pression artérielle diastolique accroît la contractilité par l'intermédiaire de l'auto-régulation homéométrique et élève le pic de dp/dt (105) .

Le pic de dp/dt ne peut être considéré comme un index de contractilité que dans la mesure où les autres paramètres , fréquence , pré-charge , et post-charge ne varient pas . Dans l'éventualité contraire , il est nécessaire d'établir une correction .

- Correction pour une variation de la fréquence cardiaque

On peut facilement éliminer les effets d'une variation de la fréquence cardiaque en imposant un rythme fixe grâce à une stimulation électrique auriculaire . Mais il n'est pas nécessaire de recourir à cet artifice lorsque la variation de contractilité et la variation de fréquence se font dans des sens opposés.

- Correction pour une variation de la pré-charge

Intervalle $t-dp/dt$

C'est l'intervalle de temps qui sépare le début de la contraction ventriculaire du pic de dp/dt . REEVES & HEFNER (80) ont en effet montré sur le chien qu'une augmentation de la pré-charge détermine une élévation du pic de dp/dt sans variation de $t-dp/dt$ tandis qu'un accroissement de contractilité élève le pic de dp/dt mais raccourcit $t-dp/dt$. De même chez l'homme (58) tout accroissement de contractilité s'accompagne d'une augmentation du pic de dp/dt avec raccourcissement du temps $t-dp/dt$. Inversement , une diminution de la contractilité abaisse le pic de dp/dt et allonge le temps $t-dp/dt$. Donc une variation de la contractilité malgré une variation simultanée de la pré-charge peut être mise en évidence par une variation en sens opposé du pic dp/dt et du temps $t-dp/dt$. Par contre un changement de contractilité survenant simultanément avec un changement de la pré-charge et de la post-charge détermine une variation du pic dp/dt et du temps $t-dp/dt$ dans le même sens . Les variations pic de dp/dt et temps $t-dp/dt$ ne reflètent donc un changement de la contractilité que dans la mesure où ces variations se font en sens inverse .

- Rapport entre le pic dp/dt et la pression isovolumétrique maxima (pic dp/dt)/PIM

Selon VERAGUT & KRAYENBUHL (104) il est plus commode et plus précis d'établir le rapport entre le pic dp/dt et la pression isovolumétrique correspondante . Expérimentalement le rapport augmente sous l'influence d'un effet inotrope positif et diminue dans le cas contraire (91,104) . Une augmentation de la pré-charge ne modifie pas (104) ou augmente seulement un peu (59,91) le rapport (pic dp/dt)/P . Il faut noter que dans les travaux de ces auteurs , la pression P utilisée est la pression développée , alors que théoriquement il faudrait employer la pression totale (puisque dans la relation force-vitesse , c'est la tension totale qui entre en jeu) . Néanmoins , même en apportant cette correction , le rapport (pic dp/dt)/P s'élève légèrement en présence d'une augmentation de la pression télédiastolique (102) . L'inconvénient de cet index est qu'il est difficile de déterminer la pression P qui coïncide avec le pic dp/dt , car dans cette zone la pression change très rapidement et qu'une petite erreur de temps peut modifier la valeur de l'index dans des proportions relativement importantes .

- Correction pour une variation de la post-charge .

Le pic dp/dt reflète le maximum de l'état actif de l'élément contractile pour un niveau de contractilité donné (92) . Or ce pic survient pour une valeur de la pression isométrique comprise entre 30 et 40% du pic de pression isovolumétrique que le ventricule développerait si la contraction se déroulait entièrement en isométrie . Pour une post-charge relativement basse (c'est-à-dire pour une pression diastolique faible) , le raccourcissement musculaire peut donc se produire avant que le maximum de l'état actif ne soit atteint et l'abaissement du pic dp/dt n'est pas l'indice d'une diminution de la contractilité . Il ne fait guère de doute que lorsque la pression diastolique aortique est basse et qu'il n'y a pas de phase de contraction réellement isométrique (insuffisance aortique ou mitrale , communication interventriculaire , fistule artério-veineuse périphérique) , l'utilisation du pic dp/dt pour quantifier la con-

tractilité est sujette à caution . Inversement , lorsque la post-charge augmente , l'élévation du pic dp/dt n'implique pas nécessairement un accroissement de contractilité .

On peut néanmoins comparer deux états inotropes en établissant le rapport entre dp/dt et le pic de pression isovolumétrique commun aux deux états inotropes (60)Ann.I . Le rapport pic $dp/dt/PIC$ fournit donc un moyen simple pour déceler une variation de contractilité chez un même patient , même si la pression aortique a varié de façon importante . Une augmentation du rapport $dp/dt/PIC$ est le témoin d'une augmentation de contractilité et inversement . Toutefois les variations de $dp/dt/PIC$ ne sont significatives d'un changement de l'inotropisme que dans la mesure où la pré-charge et la fréquence cardiaque n'ont pas varié ou de façon peu importante . Mais cet index est sans valeur pour comparer le niveau de contractilité d'un sujet à l'autre .

2) RELATION FORCE-VITESSE . Vitesse intrinsèque (Vmax)

La mécanique musculaire myocardique dérive directement des travaux de HILL (42) qui a décrit pour le muscle squelettique un modèle analogique à 3 composantes :

1) un élément contractile (EC) qui est l'élément actif et qui se raccourcit lorsqu'il est stimulé .

2) un élément élastique en série (ES) avec l'élément contractile .

3) un élément élastique en parallèle (EP) responsable de la tension de repos de l'ensemble EC-ES .

Ces trois éléments peuvent être disposés suivant le schéma de VOIGT ou celui de MAXWELL (47) .

- Fragment musculaire isolé

Sur un fragment musculaire isolé : HILL a montré qu'il existait une relation inverse entre la force développée P (47) et la vitesse de raccourcissement des éléments contractiles (V_{EC})

Lorsque la force est voisine de zéro , la vitesse de raccourcissement est maximum (V_{max}) . A l'inverse lorsque la charge imposée augmente , la vitesse de raccourcissement diminue et s'annule lorsque la charge imposée (P_0) est si forte que tout raccourcissement est impossible (contraction isométrique) .

Cette courbe force-vitesse a été caractérisée mathématiquement par HILL (43) . Il s'agit d'une hyperbole translatée dont la formul est :

$$(P+a)(V+b)=(P_0+a)b$$

où P est la charge ; V la vitesse de raccourcissement de cette charge ; P_0 la force isométrique maximum que le muscle peut développer ; a et b les paramètres de l'hyperbole .

Pendant la contraction isométrique , $P=0$, et :

$$a(V_{max}+b)=(P_0+a)b$$

En développant , il vient :

$$V_{\max} = P_o \cdot b / a$$

Grâce à des mesures thermodynamiques , HILL a montré que la constante a représenté la chaleur libérée lors du raccourcissement et que la constante b dépend de la vitesse à laquelle l'énergie chimique est convertie en énergie mécanique . Expérimentalement , P_o/a est pratiquement constant (92) si bien que b reflète la vitesse à laquelle les réactions chimiques se produisent au niveau des sites contractiles .

Cette courbe force-vitesse peut être modifiée sous deux influences :

- une modification de la longueur initiale du muscle (modification de la pré-charge) qui est à la base du mécanisme de Franck-Starling . Toute modification de la pré-charge entraîne un déplacement vers la droite de la courbe force-vitesse avec augmentation de P_o , mais sans modification de $V_{\max}$.

- une modification de l'état inotrope . Les agents inotropes positifs déplacent la courbe en haut et à droite , par augmentation de $V_{\max}$, avec ou sans augmentation de P_o . A l'opposé , les agents inotropes négatifs déplacent la courbe force-vitesse vers le bas et à gauche par diminution de $V_{\max}$ et de P_o .

L'étude ultrastructurale des fibres musculaires a donné un support anatomique à ces concepts expérimentaux . L'unité fonctionnelle fondamentale est le sarcomère délimité par deux stries Z . Entre deux stries Z on décrit , en allant du centre vers la périphérie une strie M , une bande A et une bande I . L'étude au microscope électronique a montré que ces bandes étaient dues au chevauchement de deux sortes de filament , des filaments épais 100 Å ou myosine et des filaments fins 50 Å ou actine . Ces filaments d'actine et de

myosine sont reliés entre eux au niveau de la bande A par des ponts angulés transmuraux (17, 84).

Il est prouvé qu'une variation de la longueur du muscle fait varier les rapports de chevauchement entre les deux types de filaments de telle sorte que le nombre des sites d'interaction entre ces ligaments est modifié (46, 96). Un changement dans la longueur du muscle modifie le nombre de sites actifs qui engendrent la force sans modifier la vitesse maximale des réactions chimiques au niveau de ces sites. Ce concept rend compte du mécanisme de Starling où la charge maximum P_0 augmente sans variation de V_{max} . A l'opposé, l'intervention d'un agent inotrope positif ou négatif modifie la vitesse des réactions chimiques avec ou sans variation du nombre des sites mis en jeu (72, 92) ce qui est parfaitement illustré par le schéma de la fig. (18).

- Coeur intact

Sur le coeur intact la relation est plus complexe du fait de l'éjection ventriculaire et des variations continues de la tension intra-pariétale ventriculaire qu'engendrent, selon la loi de Laplace, les modifications d'épaisseur et de volume du ventricule.

Cependant si l'on s'en tient à la période pré-éjectionnelle isovolumétrique (45, 63, 67), la courbe tension-vitesse peut encore être étudiée de façon simple sur le coeur intact à condition d'admettre :

- 1) que la géométrie ventriculaire ne se modifie pas lors de la phase pré-éjectionnelle,
 - 2) que l'épaisseur de la paroi ventriculaire est en tout point constante,
- ce qui élimine théoriquement, les régurgitations mitrales et les asynchronismes de contraction que constituent par exemple

les anévrismes ou les plaques fibreuses ventriculaires . En fait des travaux récents () ont montré que l'erreur introduite est négligeable .

3) que le modèle de HILL à 3 composantes peut être réduit à 2 composantes : un élément contractile en série avec un élément en parallèle . La vitesse de raccourcissement de l'élément contractile peut s'écrire ;

$$(dl/dt)_{EC} = (dT/dt) / (dT/dl)_{ES} \quad (1)$$

où T représente la tension pariétale . Puisque pendant la **portion isovolumentrique** de la contraction ventriculaire il n'y a pratiquement pas de modification de la géométrie ventriculaire et de l'épaisseur pariétale , la tension T est , suivant la loi de Laplace , proportionnelle à la pression intra-cavitaire .

La relation (1) peut donc s'écrire :

$$(dl/dt)_{EC} = K (dP/dl) / K (dP/dl)_{ES} \quad (2)$$

Expérimentalement , le module d'élasticité (dP/dl) est une fonction linéaire de P , selon l'équation :

$$dP/dl = KP + c \quad (3)$$

où K et C sont des constantes , d'où il résulte :

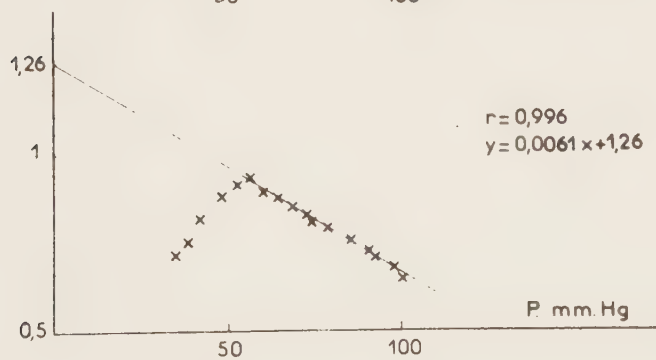
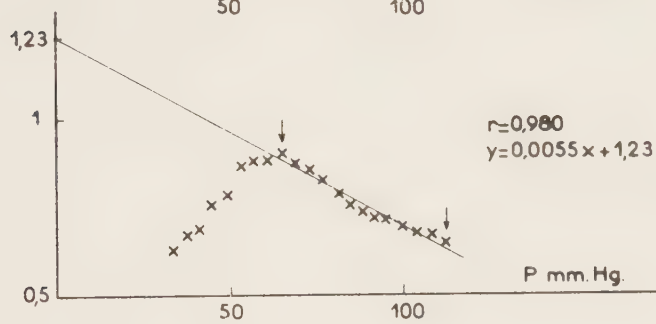
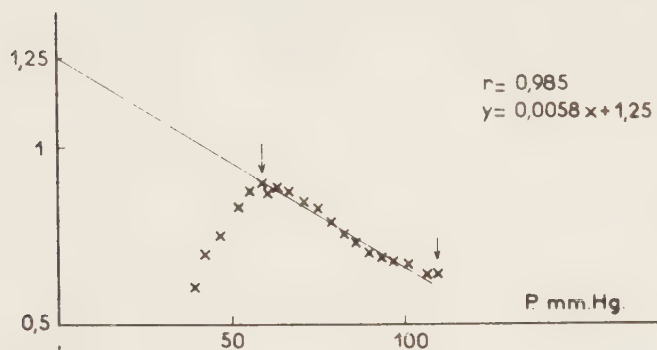
$$(dl/dt)_{EC} = (dP/dt) / KP \quad (4)$$

C étant très petit par rapport à KP peut être négligé (72, 107) .

Sur le ventricule intact , la courbe force-vitesse n'est pas hyperbolique mais décroît de manière sensiblement linéaire (60) ou exponentielle (45,63) . L'extrapolation de la courbe jusqu'à l'axe des vitesses , c'est-à-dire à charge nulle , permet de déterminer V_{max} pge s. . La valeur qu'il convient de donner au coefficient K est encore actuellement discutée . On ne sait pas actuellement si on doit lui attribuer la même valeur chez des malades différents , encore que ni l'hyperthyroïdie , ni l'insuffisance cardiaque , ni l'hypertrophie ne modifient la valeur de K^X .

N°3 Stimulation Practolol 30 mg

V max. long. musc/sec V max = 1,25 long. musc/sec.



La valeur de V_{max} représente actuellement le meilleur index de contractilité myocardique . Il est en effet indépendant des deux autres facteurs déterminants de la performance ventriculaire, c'est-à-dire la pré-charge et la post-charge . Son inconvénient est la difficulté de son calcul, nécessitant des mesures délicates, longues et fastidieuses qui heureusement peuvent être résolues par l'automatisation . Toutefois lorsque la pression télédiastolique ventriculaire gauche est fortement augmentée, la longue distance d'extrapolation peut constituer une cause d'erreur (15) .

Dans des travaux plus récents (108, 109, 110, 111) il a été montré que V_{max} n'était pas totalement indépendant de la pré-charge lorsque celle-ci varie dans de larges limites, du moins si les calculs sont faits à partir de la pression totale (modèle de Voigt) et non de la pression développée (modèle de Maxwell) . Cependant si la pression télédiastolique ventriculaire gauche varie dans des limites qui restent faibles (comme c'est le cas dans notre travail) V_{max} tel que nous l'avons calculé reste un bon index de contractilité valable .

* Dans notre étude nous avons donné à K la valeur de 30 (97) .

MATERIEL D'ETUDE

Quinze patients ont été étudiés . Neuf avaient un infarctus myocardique récent , datant de moins de 96 heures , et authentifié dans tous les cas par une onde Q sur l'électrocardiogramme , et par une élévation des enzymes sériques (transaminases et créatine-phosphokinase) . Il s'agissait d'un infarctus antérieur étendu (3 cas) compliqué deux fois d'un bloc complet de la branche droite et une fois d'un bloc complet de la branche droite et d'un hémibloc antérieur gauche . Quatre patients avaient un infarctus postéro-diaphragmatique compliqué d'un bloc auriculo-ventriculaire complet . Deux patients avaient un infarctus postéro-diaphragmatique sans trouble conductionnel . Tous , sauf un , avaient une pression capillaire moyenne égale ou supérieure à 12 mmHg (tableau I) .

Les six autres patients étaient atteints de cardiopathies diverses : valvulopathies mitrales (3 cas) , myocardiopathie apparemment primitive (2 cas) et communication inter-auriculaire (1 cas) . La condition circulatoire de ces patients figure dans le tableau II .

METHODES D'ETUDE

Chez 10 patients (9 infarctus myocardiques et 1 myocardiopathie primitive) on a mesuré le débit cardiaque avant et après injection de 30 mg de Practolol , en maintenant la fréquence cardiaque constante . Dans ce but , un cathéter-électrode a été mis en place dans le ventricule droit (7 cas) ou l'oreillette droite (3 cas) et le coeur a été entraîné à une fréquence légèrement supérieure à la fréquence spontanée par un stimulateur Chardack .

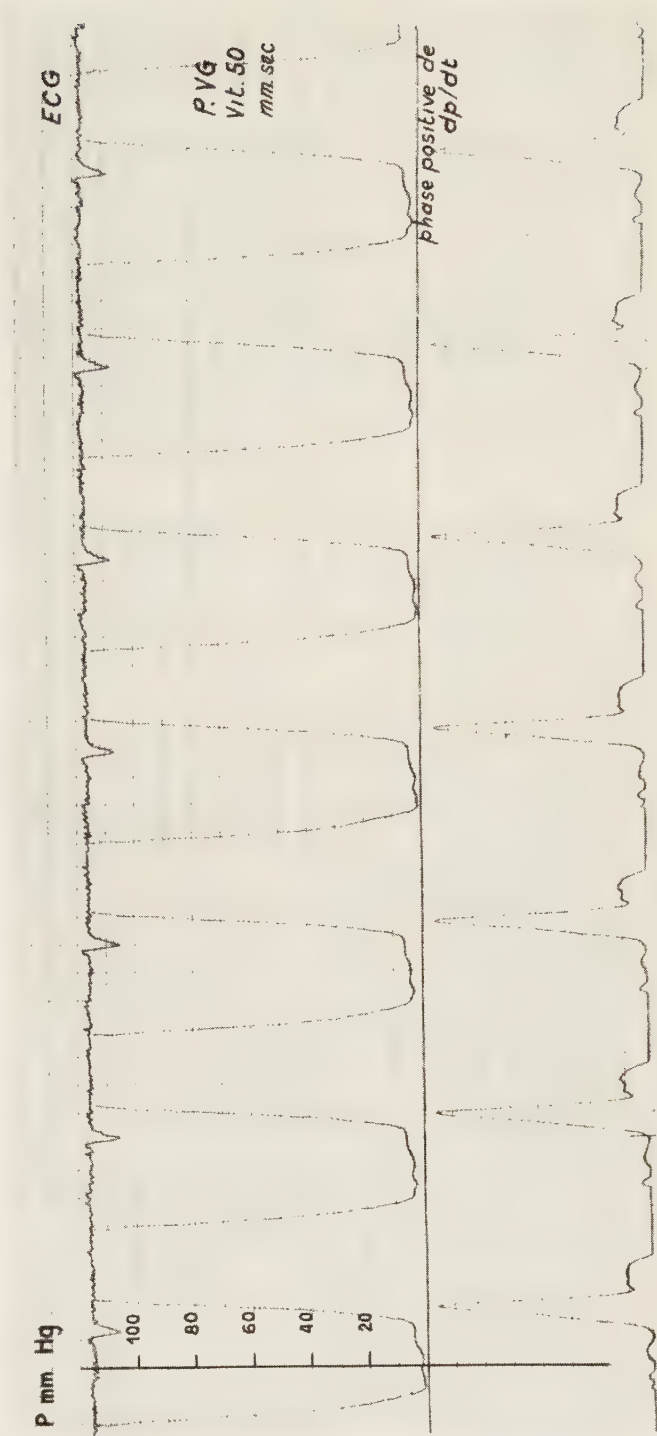
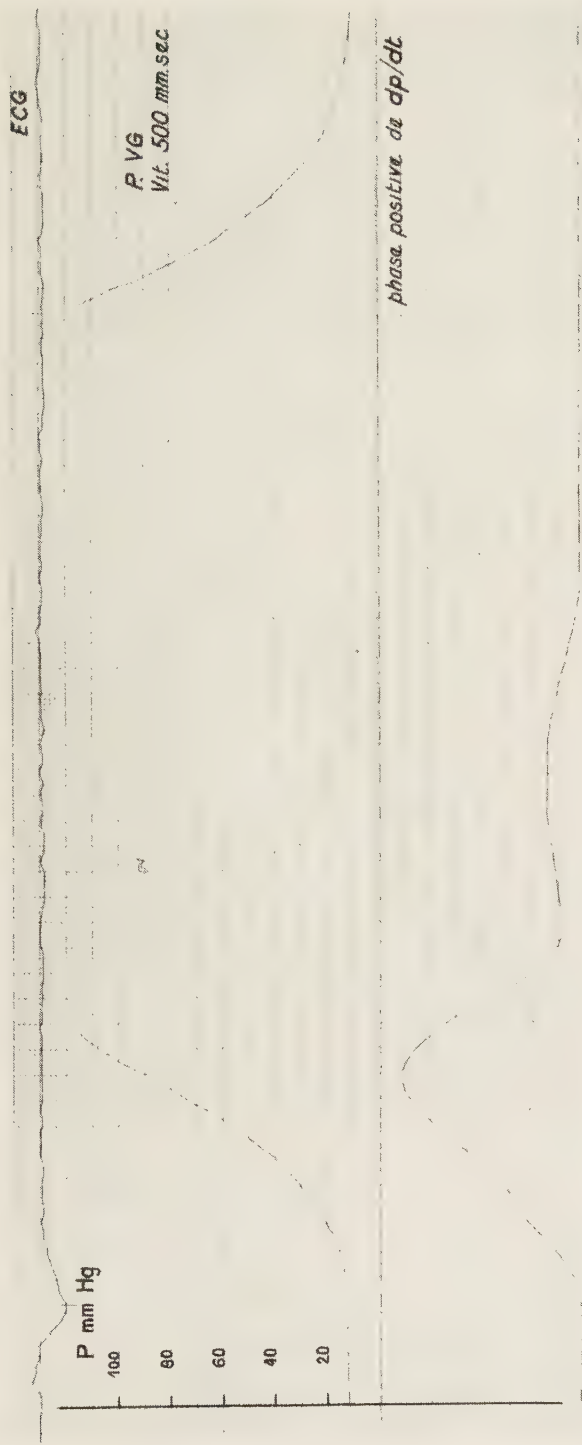
Le débit cardiaque a été mesuré par la technique de dilution d'un indicateur coloré . Cinq milligrammes de vert d'Indocyanine (cardio-green) ont été injectés dans l'oreillette droite par

l'intermédiaire d'un cathéter (Vygon 137-15) . Le sang artériel a été recueilli par une aiguille de Cournand n°18 placée dans l'artère humérale . Le sang artériel a été aspiré à travers la cuvette d'un densitomètre (Waters X 302) et la courbe de dilution enregistrée sur un enregistreur à inscription directe (Varian) . Le densitomètre a été calibré par passage de trois solutions de sang et d'indicateur à des concentrations connues . Le débit cardiaque a été calculé par la formule de BRADLEY & BARR (16) . Une étude antérieure de ce laboratoire a montré que l'utilisation de cette formule donnait des résultats rapides et remarquablement précis (32) . Deux mesures ont été faites pendant la période de contrôle et deux 10 minutes après l'injection de 30 mg de Practolol .

Chez les 6 patients atteints de cardiopathie autre qu'un infarctus myocardique , on a mesuré la pression ventriculaire gauche et obtenu sa première dérivée par rapport au temps (dp/dt) . La pression VG a été mesurée par un transducteur placé à l'extrémité d'un cathéter (micromanomètre d'Allard-Laurens ou transducteur de pression STATHAM P 866) . Le cathéter a été introduit dans les cavités gauches soit par artériotomie humérale , soit par voie fémorale percutanée . La première dérivée de la pression a été obtenue directement grâce à un différentiateur (Elema EMT 64) . L'ECG , la pression VG, dp/dt VG ont été enregistrés sur un enregistreur à inscription directe (Elema EMT 34) à des vitesses de 50 à 500 mm/sec. Fig. La pression télédiastolique a été lue sur plusieurs complexes (un cycle respiratoire) enregistrés en grande sensibilité . Différents index de contractilité ont été mesurés ou calculés:

a) l'intervalle t- dp/dt (msec)

C'est l'intervalle qui sépare le début de dp/dt et le pic de dp/dt (58) .



b) le pic de dp/dt (mmHg/sec)

La hauteur en mm du pic dp/dt a été convertie en mmHg/sec grâce au système d'étalonnage du différentiateur .

c) on a calculé le rapport (pic dp/dt)/PIM, où PIM=pression isovolumétrique intrinsèque maxima qui est considéré comme indépendant des variations de la pré-charge (104)

d) le rapport $(dp/dt)/PIC$, qui est indépendant d'une variation de la post-charge a été également calculé (PIC=pression isovolumétrique commune) . Dans ce but, on a construit la courbe de variation de dp/dt (y) en fonction de la pression P (x) . Une valeur commune de la pression isovolumétrique maxima a été choisie et la valeur correspondante de dp/dt obtenue . Le rapport $(dp/dt)/PIC$ a été ensuite calculé . Il est exprimé en sec^{-1} (60) (Annexe I) .

e) V_{max} (vitesse intrinsèque)

La vitesse de raccourcissement des éléments contractiles (V_{EC}) a été calculée à partir de la pression VG et de sa première dérivée selon la formule :

$$V_{EC} = (dp/dt) / K.P , \text{ avec } K = 30/sec \text{ (107)}$$

La pression VG et dp/dt VG ont été enregistrées à très grande vitesse (500 mm/sec) et les valeurs instantanées de la pression P et de dp/dt VG mesurées toutes les 4 msec . On a construit la courbe de pression (x)-vitesse (y) et extrapolé la vitesse de raccourcissement à pression nulle . L'extrapolation a été menée de façon linéaire par un programme de régression linéaire sur une calculatrice électronique (Hewlett-Packard 9100 A) . (Annexe II) .

Chez les 6 patients, une sonde de stimulation a été mise en place dans l'oreillette droite . Les données ont été recueillies au cours de quatre périodes :

- contrôle, en rythme sinusal, spontané .
- après 5 minutes d'électro-entraînement auriculaire droit, à une fréquence légèrement supérieure à la fréquence spontanée .

- 15 minutes après l'administration IV de 30mg de Practolol, en maintenant la même fréquence de stimulation .

- 5 minutes après l'arrêt de la stimulation, soit 20 minutes après l'injection de la drogue.

Toutes les mesures et les calculs ont été faits sur plusieurs complexes et la moyenne retenue . Les résultats ont été soumis à l'analyse statistique par le test t de Student . Ils sont présentés en valeur absolue et en pourcentage de variation, avec la moyenne $\pm$ la déviation standard et l'erreur de la moyenne .

V - RESULTATS

Chez les 10 patients où la mesure du débit cardiaque a été effectuée, l'injection IV de 30mg de Practolol détermine, à fréquence cardiaque constante, une diminution du débit cardiaque de $19 \pm 8\%$ (tableau III), qui est attribuable uniquement à une diminution du volume d'éjection .

Les effets du blocage adrénergique sélectif sur la fonction VG sont donnés dans les tableaux IV (valeurs absolues) et V (pourcentage de variation) et sur les figures 1, 2 et 3 .

1) La comparaison entre les périodes de mesures faites avant et après administration de 30mg de Practolol, en rythme spontané (intervalle 5) permet d'apprécier l'effet global du blocage beta-adrénergique . En rythme sinusal, le blocage beta-adrénergique détermine un ralentissement de la fréquence cardiaque de $10 \pm 2,5\%$ ($p < 0,01$), une augmentation de la pression télédiastolique VG de $34 \pm 23\%$ ($p < 0,001$), un allongement de l'intervalle t-dp/dt de $12 \pm 15\%$ mais qui n'est pas significatif, un abaissement du pic dp/dt de $22 \pm 11\%$ ($p < 0,01$), une diminution de tous les index de contractilité corrigée pour la pré et la post-charge, respectivement de $14 \pm 9\%$ ($p < 0,05$) et $14 \pm 10\%$ ($p < 0,02$) . La vitesse intrinsèque diminue de $22 \pm 6\%$ ($p < 0,01$) .

2) A fréquence cardiaque constante (stimulation et stimulation + Practolol), l'effet inotrope négatif observé est indépendant de la bradycardie et uniquement lié au blocage des récepteurs beta-adrénergiques myocardiques . La comparaison de ces deux périodes (intervalle 2) montre que la pression télédiastolique VG augmente de $33 \pm 12\%$ ($p < 0,05$), l'intervalle t-dp/dt s'allonge de $15 \pm 9\%$ ($p < 0,01$), le pic dp/dt diminue de $24 \pm 9\%$ ($p < 0,02$) et les index de contractilité corrigés diminuent respectivement de $17 \pm 12\%$ ($p < 0,05$), $14 \pm 10\%$ (NS) . Vmax diminue en moyenne de $17 \pm 7\%$ ($p < 0,01$)

3) Les effets d'une variation de la fréquence cardiaque sur la contractilité myocardique peuvent être appréciées en comparant la période de contrôle et la période de stimulation (intervalle 1) dans le cas d'une tachycardie, et l'intervalle 3 dans le cas d'une bradycardie (Practolol et stimulation + Practolol) .

L'augmentation de la fréquence cardiaque de $22 \pm 9\%$ (contrôle et contrôle stimulation) provoque une diminution de la pression télédiastolique VG de $17 \pm 3\%$ ($p < 0,05$) et une augmentation de la contractilité comme en témoignent le raccourcissement de l'intervalle t-dp/dt ($13 \pm 7\%$, $p < 0,02$), l'élévation du pic dp/dt ($16 \pm 7\%$, $p < 0,05$) . Mais le rapport (dp/dt)/PIM et le rapport (dp/dt)/PIC ne subissent pas de variation significative . Vmax augmente en moyenne de $12 \pm 3\%$ ($p < 0,001$) . Sous Practolol, l'arrêt de la stimulation (intervalle 3) laisse apparaître un ralentissement de la fréquence cardiaque de $26 \pm 5\%$ ($p < 0,001$), tandis que la pression télédiastolique s'élève de $21 \pm 14\%$ ($p < 0,001$), l'intervalle t-dp/dt s'allonge de $13 \pm 9\%$ ($p < 0,02$) . Seul l'index de contractilité corrigé pour la précharge s'abaisse de $5 \pm 4\%$ ($p < 0,05$), Vmax diminue en moyenne de $17 \pm 6\%$ ($p < 0,01$) .

N°	mmHg	CP	AP	S	VD	OD	Dg	Ph. Conduct	Râles Crépîtants	Hépatomégalie	RHJ
1		6	S/d 25/6	16	25	5	CIA	B.I.D.	-	-	-
2		27	45/28	34	45	14	Inf. Ant.	B.B.D.	+	+	+
3		25	44/25	32	44	9	Inf. Ant.	B.B.D. axe gauche	+	+	+
4		18	28/15	20	25	5	Inf. Post.	B.A.V(3)	+	-	-
5		19	38/19	27	38	12	Inf. post.	B.A.V(3)	+	+	+
6		13	26/13	18	26	6	Inf. Post.	B.A.V(2)	-	-	-
7		--	----	--	--	-	Inf. post.	Néant	-	-	-
8		30	46/29	35	46	16	Inf. Ant.	B.B.D.	+	+	+
9		22	35/20	28	35	8	Inf. Post.	B.A.V(3)	+	+	-
10		12	24/12	18	24	6	Inf. Post.	Néant	-	-	-

Tableau I. Pressions dans le capillaire pulmonaire (CP), l'artère pulmonaire (AP), le ventricule droit (VD) et l'oreillette droite (OD). B.I.D. : bloc incomplet de la branche droite ; B.B.D. : bloc complet de la branche droite ; B.A.V. : bloc atri-ventriculaire, dont le degré est indiqué entre parenthèses ; RHJ : reflux hépato-jugulaire.

N°	mmHg	CP	Sd	A'	m	VD	td	OD	S/d	AO	m	S	VG	td	Dg
1		20	39/22		30	39	8	8	110/72	88		110		5	RM
2		26	45/26		38	47	7	7	95/45	65		95		14	RM
3		18	28/16		22	28	6	6	120/80	100		120		14	RM
4		16	32/16		25	32	9	9	105/75	90		105		16	CMNO
5		6	25/6		16	25	5	5	120/65	80		120		6	CIA
6		28	48/22		35	48	10	10	110/70	87		130		28	CMNO

Tableau II . Pressions capillaire pulmonaire moyenne (CP), artérielle pulmonaire moyenne (AP), ventriculaire droite (VD), auriculaire droite moyenne (OD), aortique(Ao) et ventriculaire gauche (VG) ; S, d, td et m : systolique, diastolique, télédiastolique et moyenne . RM : rétrécissement mitral ; CMNO : cardiomyopathie non obstructive ; CIA : communication inter-auriculaire .

N°	DEBIT CARDIAQUE (L/min)		FREQUENCE (syst/min)		VOLUME SYSTOLIQUE (ml/syst)		VARIATION %
1	C	Pc	C	Pc	C	Pc	- 23
2	4,80	3,70	125	125	38,4	29,6	- 26
3	1,90	1,40	96	96	19,8	14,6	- 7
4	2,70	2,50	105	105	25,7	23,8	- 19
5	3,70	3,00	115	115	32,2	26,0	- 18
6	2,80	2,30	115	115	24,5	20,0	- 31
7	3,60	2,50	100	100	36,0	25,0	- 20
8	4,10	3,30	98	98	41,9	33,7	- 7
9	2,80	2,60	105	105	26,7	24,8	- 14
10	3,50	3,00	125	125	28,0	24,0	- 19
	4,20	3,40	90	90	46,7	37,8	
Moyenne	3,41	2,77	107,4	107,4	32	25,9	- 19
DS	0,86	0,66	12,1	12,1	8,6	6,6	8
ESM	0,27	0,21	3,8	3,8	2,7	2,1	2,4

Tableau III . Evolution du débit cardiaque avant et après administration de 30mg de Practolol, à fréquence cardiaque constante (électro-entraînement ventriculaire droit) .
C : contrôle ; Pc : après 30mg de Practolol ; DS : déviation standard ; ESM : erreur standard de la moyenne .

Périodes comparées	F (%)	PtdVG (%)	t-dp/dt (%)	ic dp/dt (%)	(dp/dt)/PIMi (%)	(dp/dt)/PIC (%)	Umax (%)
Contrôle Stimulation	m	17	13	16	12	3	19
	ds	3	7	7	15	7	3
	p < 0,01	0,05	0,02	0,05	NS	NS	0,001
Stimulation Stimulation+ Practolol	m	33	15	24	17	14	17
	ds	12	9	9	12	10	7,2
	p < 0,05	0,05	0,01	0,02	0,05	NS	0,01
Stimulation+Practolol Practolol	m	21	13	12	5	7	17
	ds	14	9	6	4	6	6
	p < 0,001	0,001	0,02	0,01	0,05	NS	0,01
Practolol Contrôle	m	34	12	22	14	14	22
	ds	23	15	4,5	9	10	6
	p < 0,01	0,001	NS	0,01	0,05	0,02	0,01
Contrôle Stimulation+ Practolol	m	10	2	12	8	12	6,7
	ds	22	10,2	11,2	8	6,8	8,7
	p < 0,01	0,02	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau V. F : fréquence cardiaque ; PtdVG : pression télédiastolique ventriculaire gauche ; PIM et PIC : pressions isovolumétriques développées maxima et commune .

Obs.	Condition	F syst/min	PtdVG mmHg	t-dp/dt msec	Pic dp/dt mmHg/sec	(dp/dt)/PIM sec ⁻¹	(dp/dt)/PIC sec ⁻¹	U _{max} Long.msec/sec
1	C	80	5	96	858	17,2	21,4	1,0
	St.	90	4	86	969	18,3	23,3	1,16
	St.+P	90	6	90	888	17,7	22,9	1,07
	P	70	8	100	812	17,6	21,4	0,82
2	C	88	14	65	2720	28,9	42,7	1,47
	St.	100	12	48	3180	41,2	45,9	1,61
	St.+P	100	16	60	2080	26,0	33,3	1,21
	P	75	18	75	1840	24,0	32,7	1,07
3	C	68	14	50	2360	29,5	38,6	1,40
	St.	82	12	45	2620	31,0	35,3	1,69
	St.+P	82	14	56	2120	24,3	33,6	1,25
	P	62	16	65	1920	21,6	33,3	1,05
4	C	95	16	70	2080	28,9	30,0	1,12
	St.	110	14	65	2240	29,4	27,9	1,25
	St.+P	110	17	72	1600	24,2	22,2	1,05
	P	86	20	85	1440	23,6	24,0	0,95
5	C	64	6	120	1550	23,5	26,1	1,35
	St.+P	85	5	98	1810	25,1	28,5	1,50
	St.+P	85	5	104	1400	21,9	23,1	1,28
	P	58	10	104	1050	20,6	18,7	0,96

6	C	82	28	72	2960	63,0	89,1	1,32
	St.	110	22	66	3800	67,9	84,2	1,44
	St.+P	110	30	76	2720	63,3	90,7	1,27
	P	75	31	80	2480	62,0	85,0	1,10
Moyenne	C	80+	13,8+	79+	2088+	31,8+	40,9+	1,29+
		12-	8,3-	25-	780-	15,9-	24,8-	0,19-
+ dév.	St.	96+	11,5+	66+	2436+	34,8+	40,8+	1,44+
		12-	6,6-	21-	1003-	17,8-	22,6-	0,21-
	St.+P	96+	15+	76+	1801+	29,5+	37,6+	1,26+
		12-	8,7-	18-	642-	16,7-	26,5-	0,20-
	P	71+	17,2+	85+	1590+	28,2+	35,9+	0,99+
		10-	8,2-	15-	813-	16,7-	25,0-	0,04-

Tableau V. C : contrôle ; St. : stimulation auriculaire droite ; St.+P : stimulation+30mg de Practolol ; P : Practolol, après arrêt de la stimulation - F : fréquence cardiaque ; PtdUG : pression télédiastolique ventriculaire gauche ; PIM et PIC : pressions isovolométriques développées maxima et commune .

COMMENTAIRES

Dans un travail antérieur (31) il avait été montré que l'administration de 20mg de Practolol à des patients atteints d'infarctus myocardique aigu, déterminait une baisse de 10% du débit cardiaque, uniquement attribuable à la bradycardie puisque le volume d'éjection n'avait pas varié . Avec une dose de 30mg comme celle qui a été utilisée dans ce travail, le Practolol détermine une baisse de 19% du débit cardiaque qui résulte d'une diminution du volume d'éjection puisque la fréquence cardiaque était maintenue constante . JEWITT & coll. (49) avec une dose légèrement inférieure, ont aussi observé une diminution du débit cardiaque chez des patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde . Chez l'homme normal, une dose de 0,60mg/kg n'entraîne aucune diminution du débit (54), et l'administration de 20mg à des patients atteints de cardiopathies valvulaires, ne détermine aucune baisse ou légère du débit (39) . Cette discordance apparente peut s'expliquer par l'importance du soutien neuro-adrénergique au stade aigu de l'infarctus du myocarde d'autant qu'il est compliqué d'insuffisance cardiaque (88) . Les effets d'une dose de 30mg de Practolol sur le débit cardiaque et le volume d'éjection, sont donc très proches de ceux qui ont été observés avec d'autres agents beta-bloquants (11, 55, 88) . La diminution du volume d'éjection observée dans ce travail, incite donc à ne pas utiliser le Practolol chez des patients en insuffisance cardiaque sévère, et dans les autres cas, à ne pas dépasser la dose de 20mg, généralement suffisante si l'on veut obtenir un effet anti-arythmique . Dans cette étude toutefois, il est possible que les effets du blocage beta-adrénergique sur la fonction cardiaque soient plus marqués lorsque la séquence d'activation normale n'est pas respectée du fait de la stimulation ventriculaire droite . La contribution de la systole auriculaire est en effet d'autant plus grande qu'il existe une diminution de la compliance ventriculaire (25,30, 34, 44, 51) et que certains patients étaient stimulés

à une fréquence relativement grande . Très récemment, MATLOFF & HARRISON (62) chez le chien, après création d'un infarctus myocardique, n'ont observé aucune variation significative du débit cardiaque après administration de 500 micro-grammes /kg de Practolol . Ces constatations sont d'autant plus surprenantes, qu'il existe chez le chien anesthésié une forte augmentation du tonus adrénergique et que le blocage beta-adrénergique s'accompagne toujours d'une dépression importante de la fonction cardiaque (9) . La conservation du débit cardiaque pourrait résulter de l'effet agoniste propre du Practolol mais cet effet reste inapparent lorsqu'il existe une forte stimulation adrénergique (41) et il est d'ailleurs insuffisant à maintenir le débit cardiaque à la phase aiguë de l'infarctus myocardique chez l'homme (55)

A la dose de 30mg par voie IV, le Practolol a un effet inotrope négatif net comme en témoignent l'élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, la diminution de tous les index de contractilité et la diminution de 22% de Vmax . Sur le chien, à thorax ouvert, GOLDSTEIN & coll. (43) ont observé qu'une dose de Practolol provoquant un ralentissement de la fréquence cardiaque de 15%, déterminait une diminution de la force contractile du ventricule droit de 37% . Après administration de 20mg à des patients atteints d'insuffisance aortique, GIBSON & COLTART (39) ont constaté une diminution de Vmax de 11% . La dépression de la fonction myocardique est due à la fois à l'effet chronotrope et à l'effet inotrope négatifs de la drogue . A fréquence cardiaque constante, l'administration de 30mg de Practolol s'accompagne d'une diminution de Vmax de 17%, uniquement attribuable à l'effet inotrope direct de la drogue ; la part qui revient à la bradycardie dans la diminution de l'inotropisme, représente donc seulement 5%, soit environ le quart de l'effet inotrope négatif global . Certaines études comparatives (33, 54) ont suggéré que pour un même ef-

fet bradycardisant, le Practotol diminuerait moins la contractilité myocardique que le Propanolol et que son utilisation serait préférable pour le traitement de l'angine de poitrine. Mais GOLDSTEIN & coll. (41) ont montré récemment qu'à même effet bradycardisant, le Propanolol et le Practolol déterminent une diminution identique de la force contractile du ventricule droit.

L'augmentation de la fréquence cardiaque par électro-entraînement auriculaire droit est responsable d'un accroissement de contractilité (1, 22, 78, 86, 94). Mais la sensibilité à cette augmentation légère de l'inotropisme des différents index de contractilité utilisés dans ce travail est inégale. L'élévation du pic dp/dt de façon pratiquement linéaire avec la fréquence cardiaque a été notée par de nombreux auteurs (12, 40, 105). Toutefois cette augmentation n'est pas constante, en raison de la diminution simultanée de la pré-charge (86). Par contre l'intervalle $t-dp/dt$ diminue toujours avec la tachycardie et le rapport $(dp/dt)/PII$ augmente, même pour de petites variations spontanées de la fréquence cardiaque (85, 86). Les autres index de contractilité (rapport $(dp/dt)/PIM$ et $(dp/dt)/PIC$) ne subissent aucune variation significative malgré l'accroissement de la contractilité. Ces index dérivent en effet de la relation dp/dt -pression isovolumétrique, qui n'est elle-même pas indépendante des variations simultanées de la pré-charge. Ainsi le rapport $(dp/dt)/PIM$ proposé par VERAGUT & coll. (104) augmente légèrement avec une augmentation de la pré-charge et inversement (102). Il en est de même pour le rapport $(dp/dt)/PIC$ (61). Pendant la stimulation auriculaire droite, le fait que les variations de contractilité et de la pré-charge se fassent en sens inverse, explique que les index de contractilité précédents n'aient pas varié de façon significative. Ces deux index de contractilité représentent le rapport entre la valeur simultanée de dp/dt et la pression

isovolumétrique développée, maximale ou commune . Sur le plan théorique (102) il serait plus exact d'utiliser la pression totale (pression développée+pression télédiastolique) . Mais si les index ainsi calculés sont moins sensibles à une variation de pré-charge, ils sont aussi moins sensibles à une variation de contractilité (61) . L'augmentation de V_{max} représente le critère le plus fidèle d'un accroissement de l'inotropisme puisque ce paramètre est indépendant de la pré et de la post-charge (93) . Il est intéressant de remarquer que de petites variations de la fréquence cardiaque s'accompagnent de variations dans le même sens de V_{max} , et ce fait doit être pris en considération puisqu'on a proposé de l'utiliser pour apprécier l'état inotrope chez des patients différents .

L'accroissement de contractilité qui résulte de l'augmentation de la fréquence cardiaque tend donc à s'opposer à l'effet inotrope négatif du blocage beta-adrénergique . De fait, après blocage beta-adrénergique l'augmentation de la fréquence cardiaque, d'une valeur égale à 20% environ de la fréquence avant blocage, ramène les index de contractilité à des valeurs très proches des valeurs de contrôle . Des constatations identiques ont été faites par BENSAID & coll (12) avec un autre agent beta-bloquant, l'Oxprénol . Selon ces auteurs, avec un accroissement de 34% de la fréquence cardiaque par rapport à sa valeur de contrôle, la diminution de l'index cardiaque se trouve réduite à 5%, et la diminution de la pression systolique ventriculaire gauche passe de 10,5 à 4% . De même, l'injection d'atropine, par la simple augmentation de la fréquence cardiaque, annule ou même inverse les effets du blocage beta-adrénergique (9) . Ces faits ont un grand intérêt pratique, puisque les effets nocifs d'une dépression de la contractilité secondaire au blocage beta-adrénergique peuvent être, en grande partie sinon en totalité, supprimés par une accélération de la fréquence cardiaque .

CONCLUSION

L'objet de ce travail a été d'étudier la part relative qui revient dans la dépression de la contractilité par un agent beta-bloquant le Practolol, à la bradycardie et à l'inotropisme négatif propre .

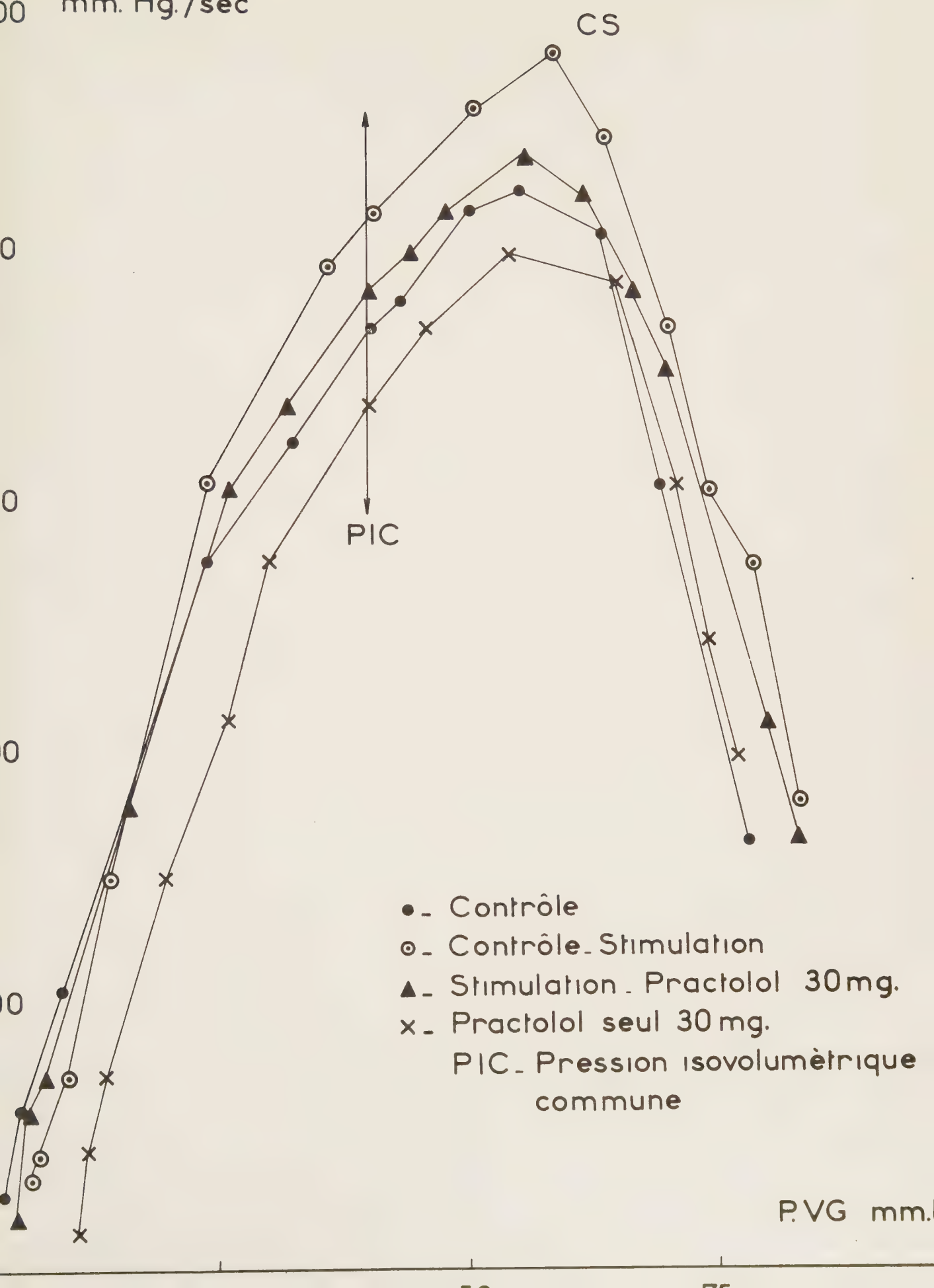
Après un rappel de la notion de récepteur adrénergique selon la théorie d'ÅHLQUIST qui a trouvé un support bio-cellulaire grâce aux travaux de SUTHERLAND sur l'AMP cyclique, il a été fait un rappel pharmacologique des actions du produit . Sa caractéristique principale est d'être un beta-bloquant sélectif des récepteurs cardiaques adrénergiques B₁ donc sans aucune action sur les autres récepteurs et en particulier la musculature bronchique . Par ailleurs le produit n'a pas d'effet stabilisateur de membrane, donc aucune action anesthésique locale donc aucun effet quinidine-like .

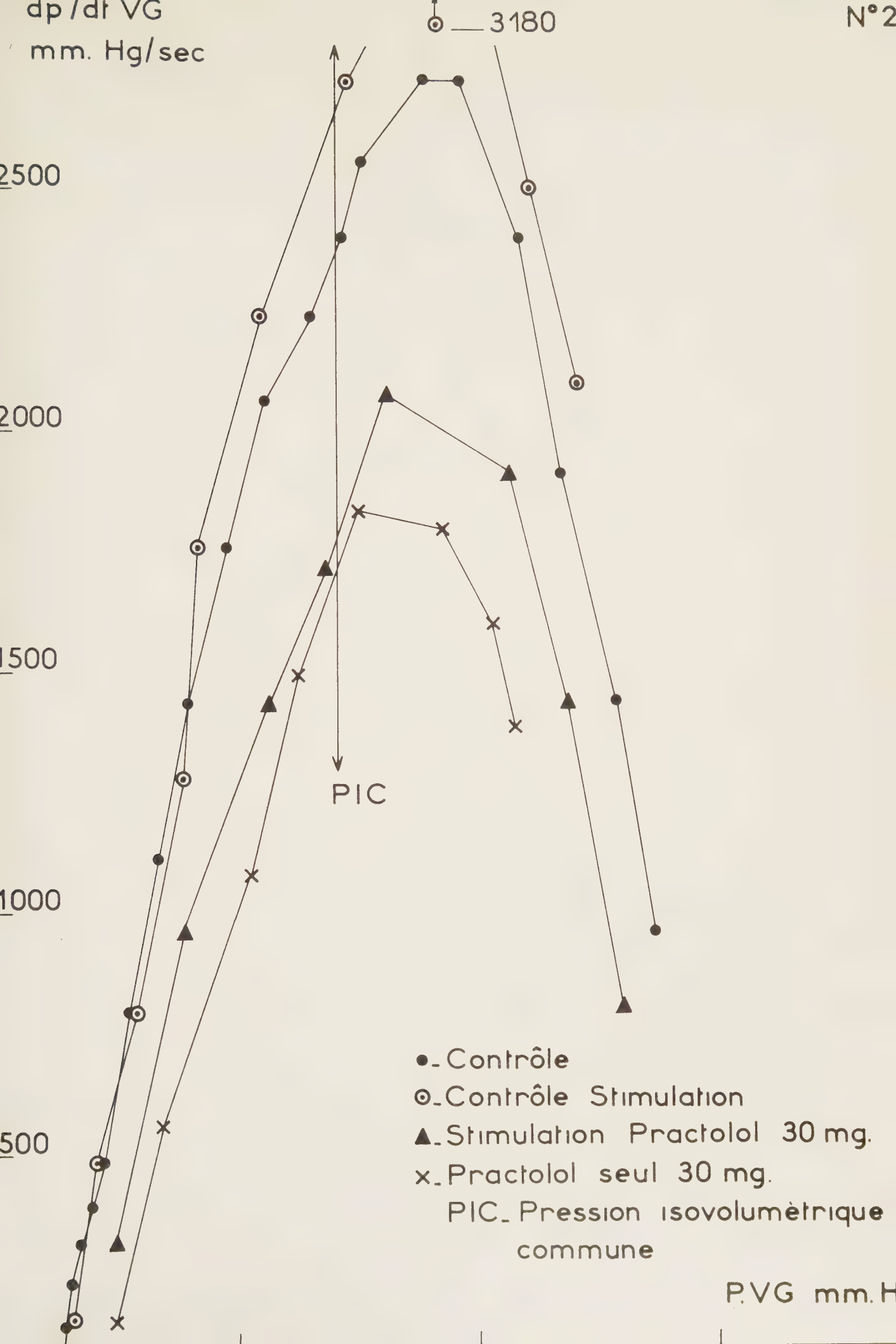
Ensuite les divers index de contractilité employés ont été développés et expliqués . Malgré les critiques théoriques qui s'attachent à la validité de V_{max}, cet index apparaît en pratique comme le meilleur critère d'appréciation de la contractilité myocardique .

ANNEXE I

dp/dt VG
mm. Hg./sec

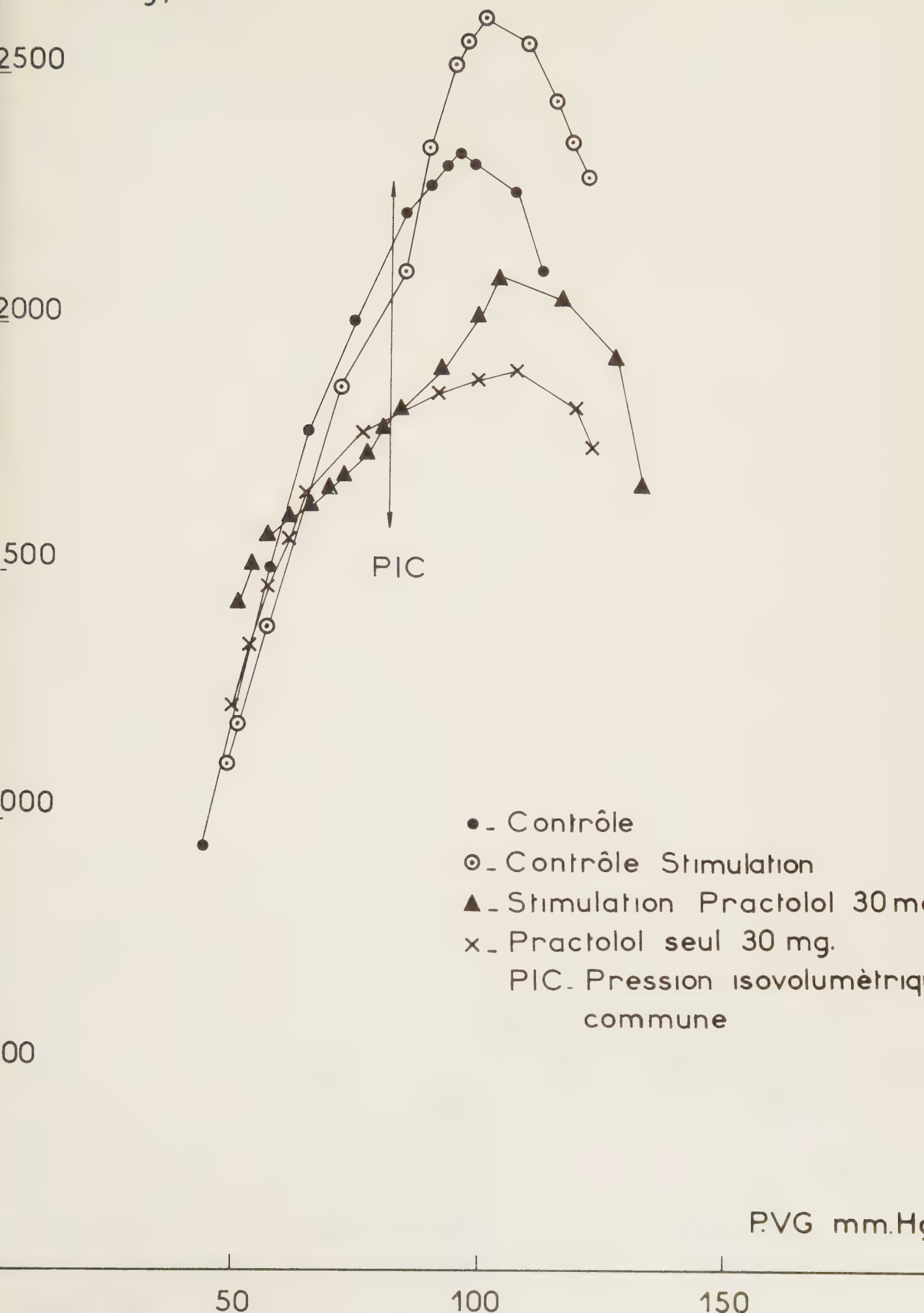
N°1





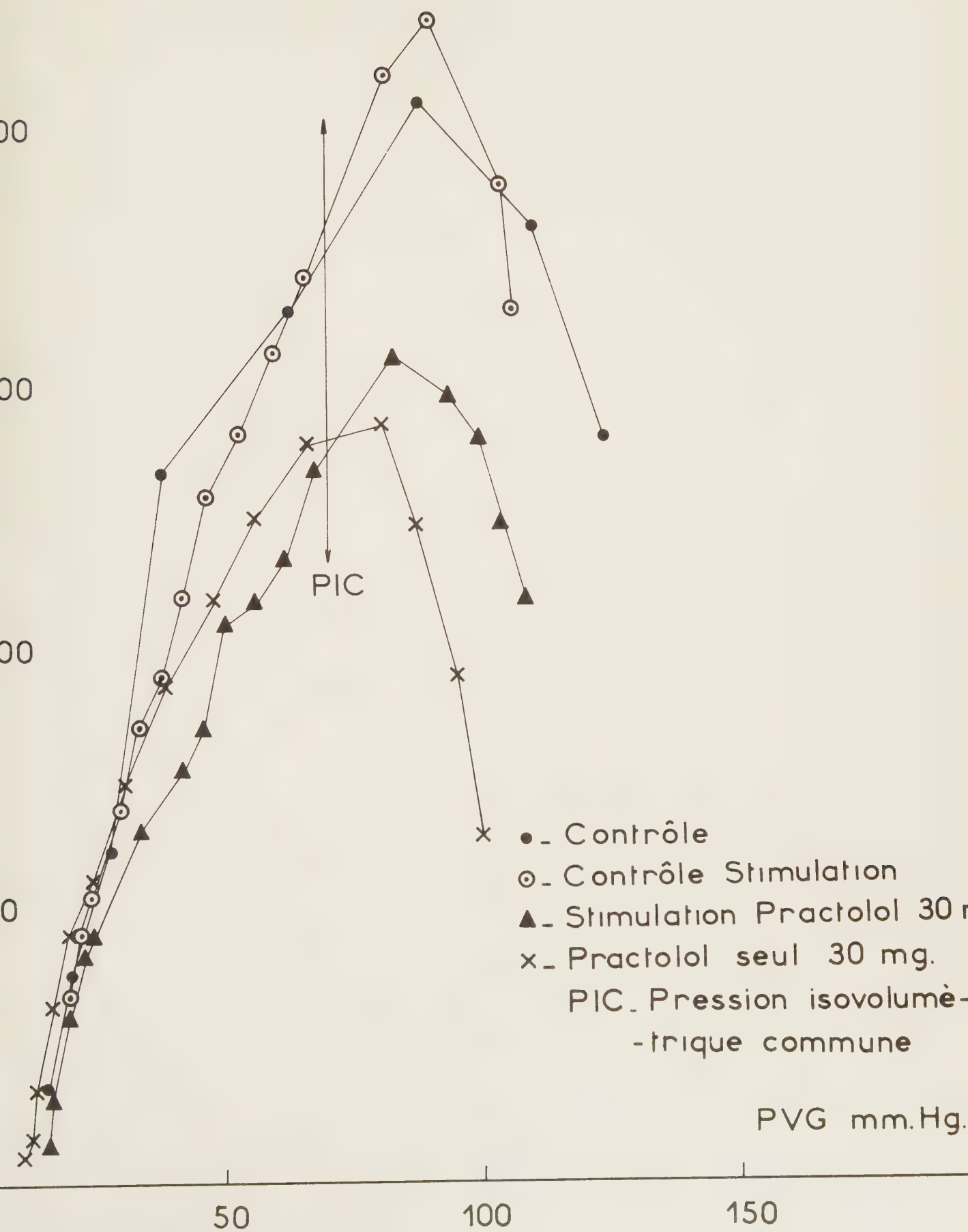
dp/dt VG.
mm. Hg/sec.

N°3



p/dt VG.
mm. Hg/sec.

N°4



dp/dt VG
mm Hg/sec

000

500

000

00



- - Contrôle
- - Contrôle Stimulation
- ▲ - Stimulation Practolol 30 mg
- x - Practolol seul 30 mg.

PIC - Pression isovolumétrique commune

PVG mm.Hg.

50

100

150

dp/dt VG
mm. Hg/sec.

N°6

500

000

500

000

500

PIC

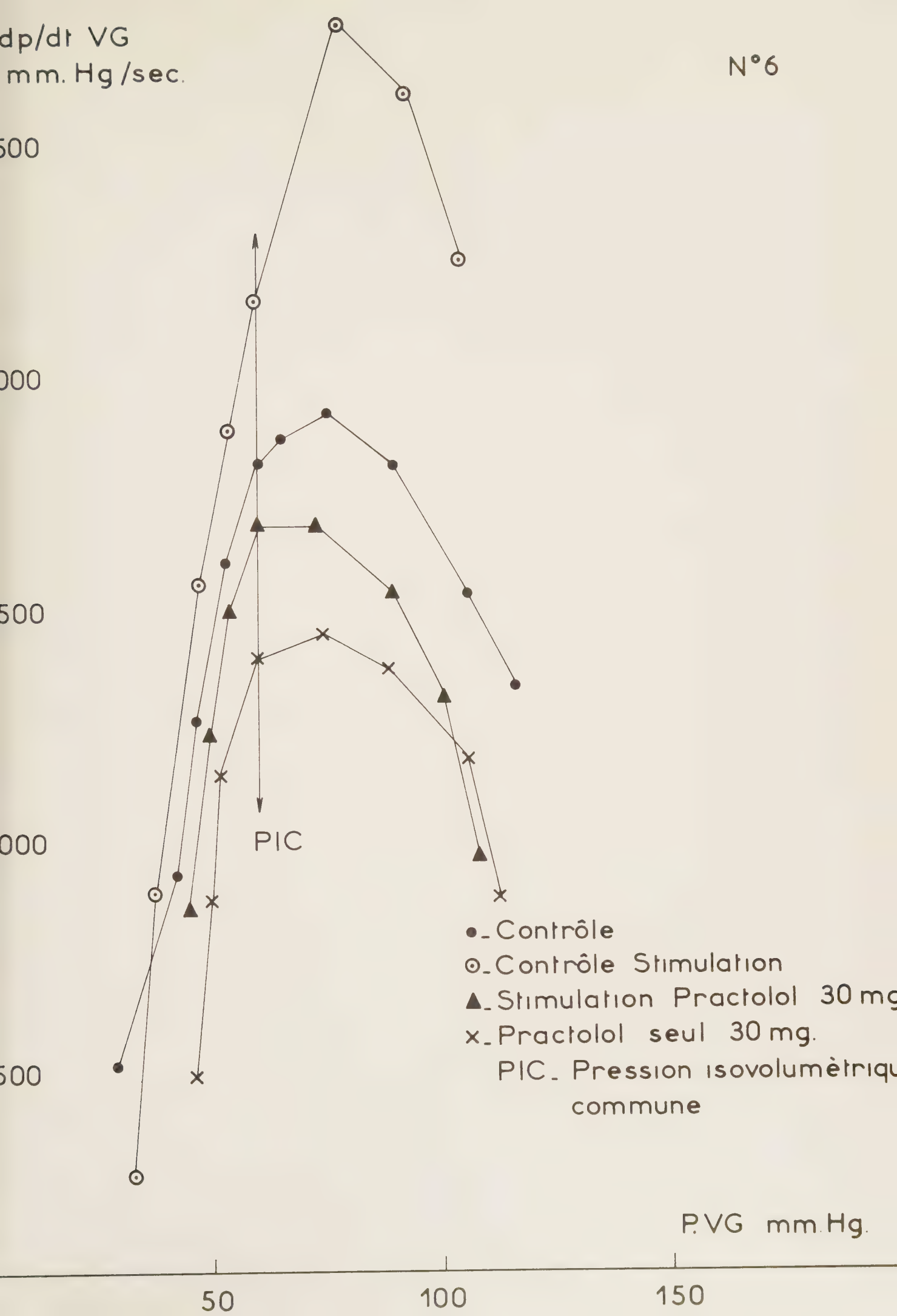
- - Contrôle
- - Contrôle Stimulation
- ▲ - Stimulation Practolol 30 mg
- x - Practolol seul 30 mg.
- PIC - Pression isovolumétrique commune

P.VG mm.Hg.

50

100

150

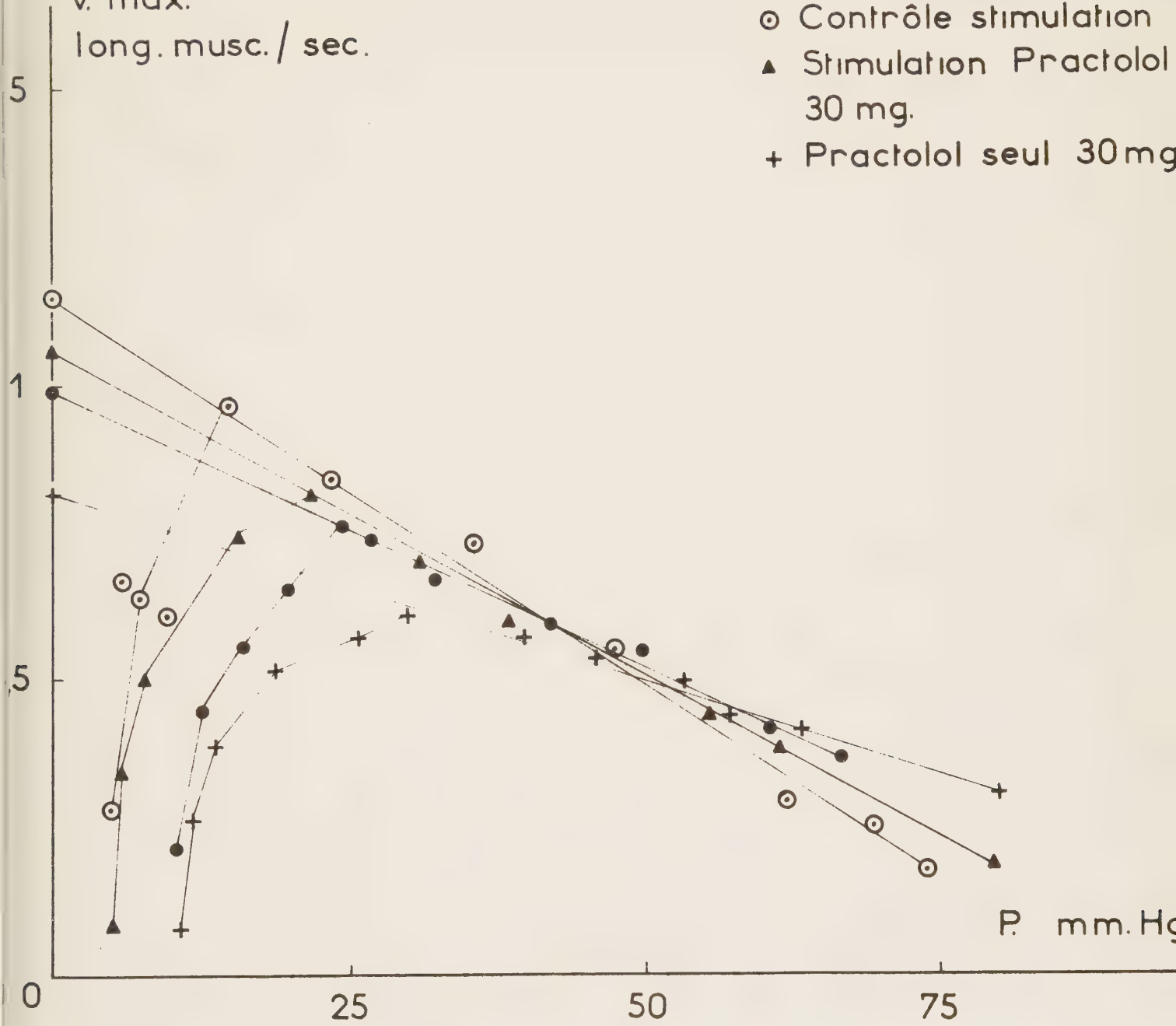


ANNEXE II

N° 1

V. max.
long. musc. / sec.

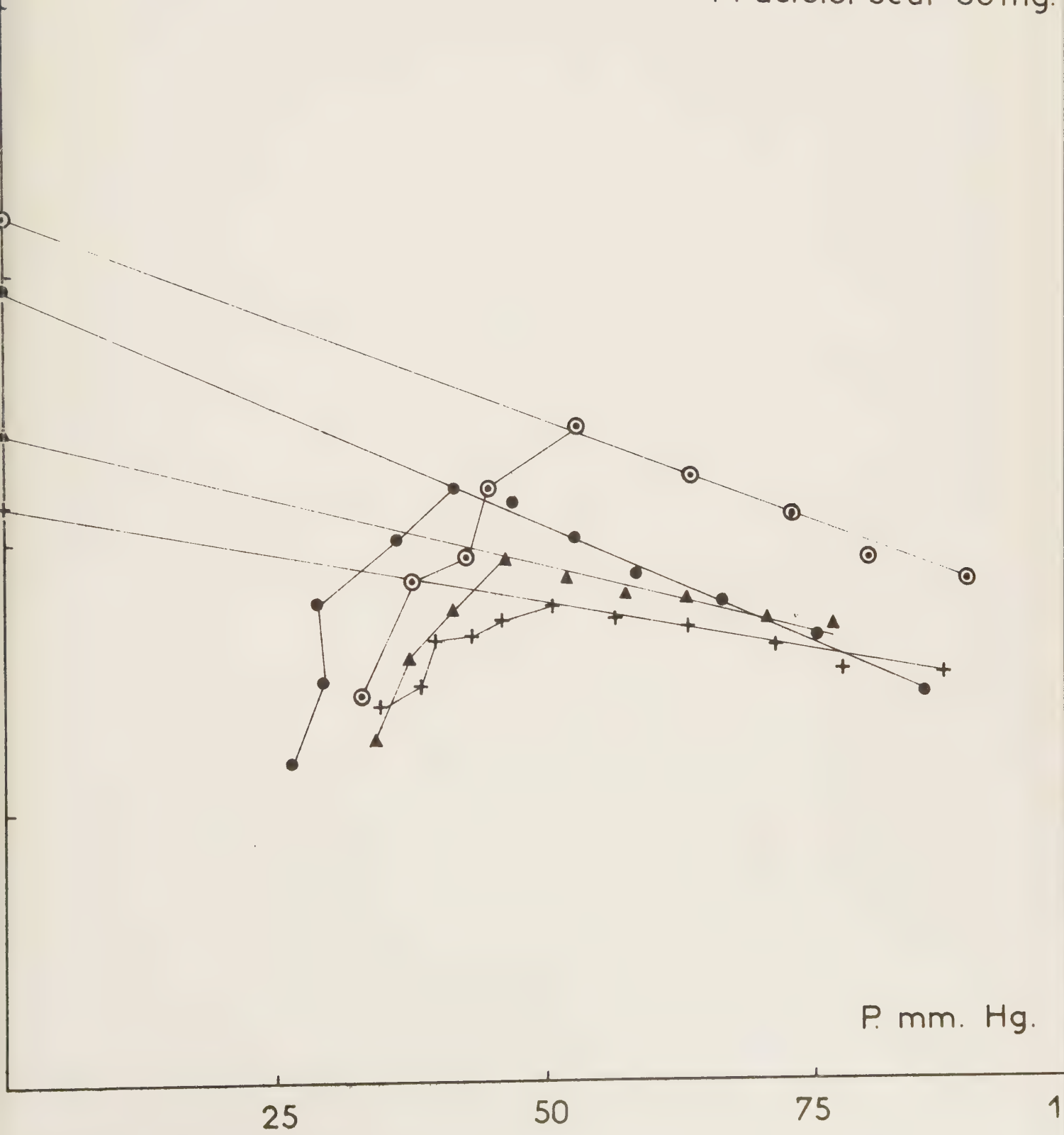
- Contrôle
- Contrôle stimulation
- ▲ Stimulation Practolol
30 mg.
- + Practolol seul 30 mg



N° 2

V. max.
long. musc./sec.

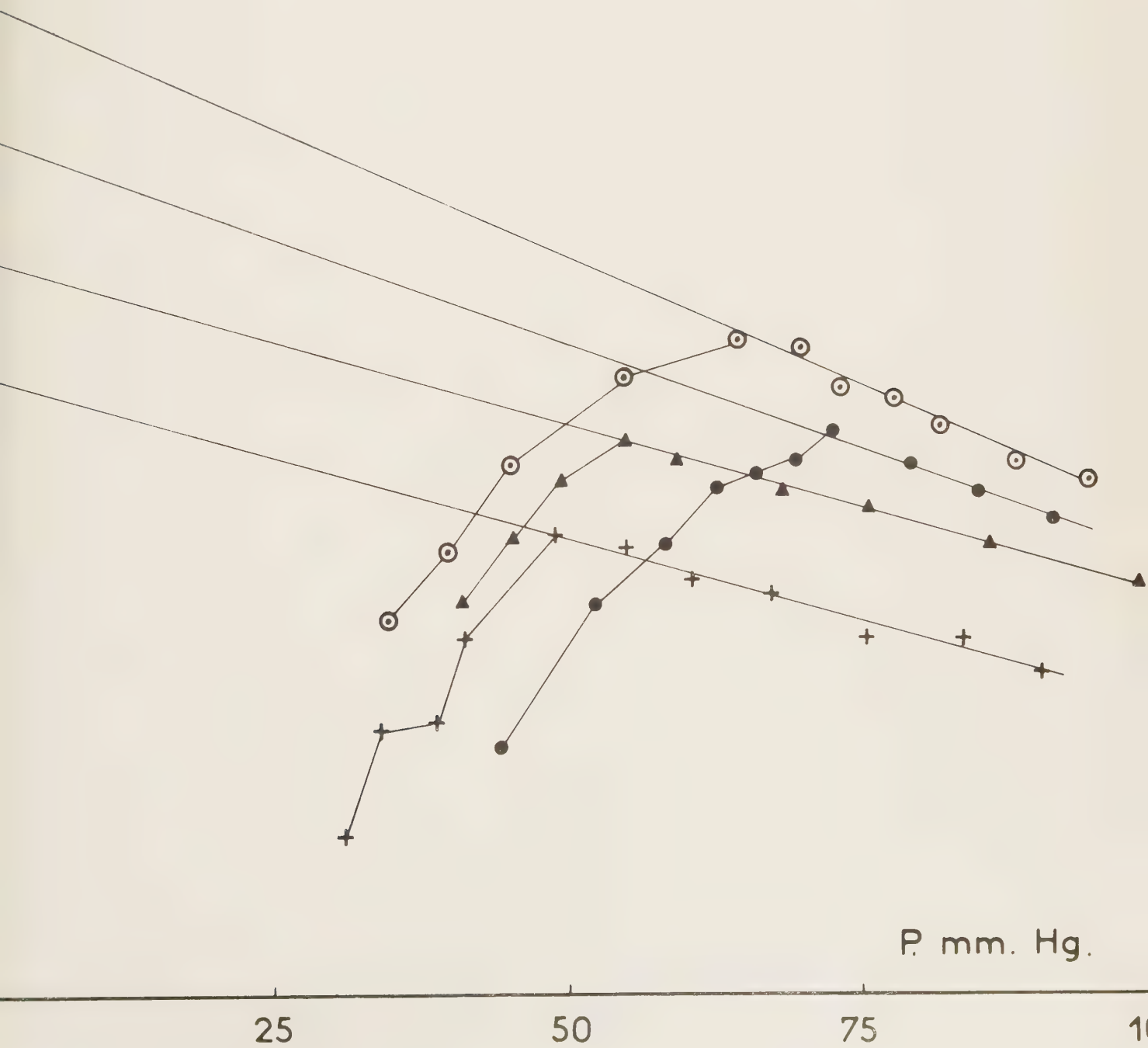
- Contrôle
- ⊙ Contrôle stimulation
- ▲ Stimulation Practolol 30 mg.
- + Practolol seul 30 mg.



N° 3

V. max
long. musc./sec

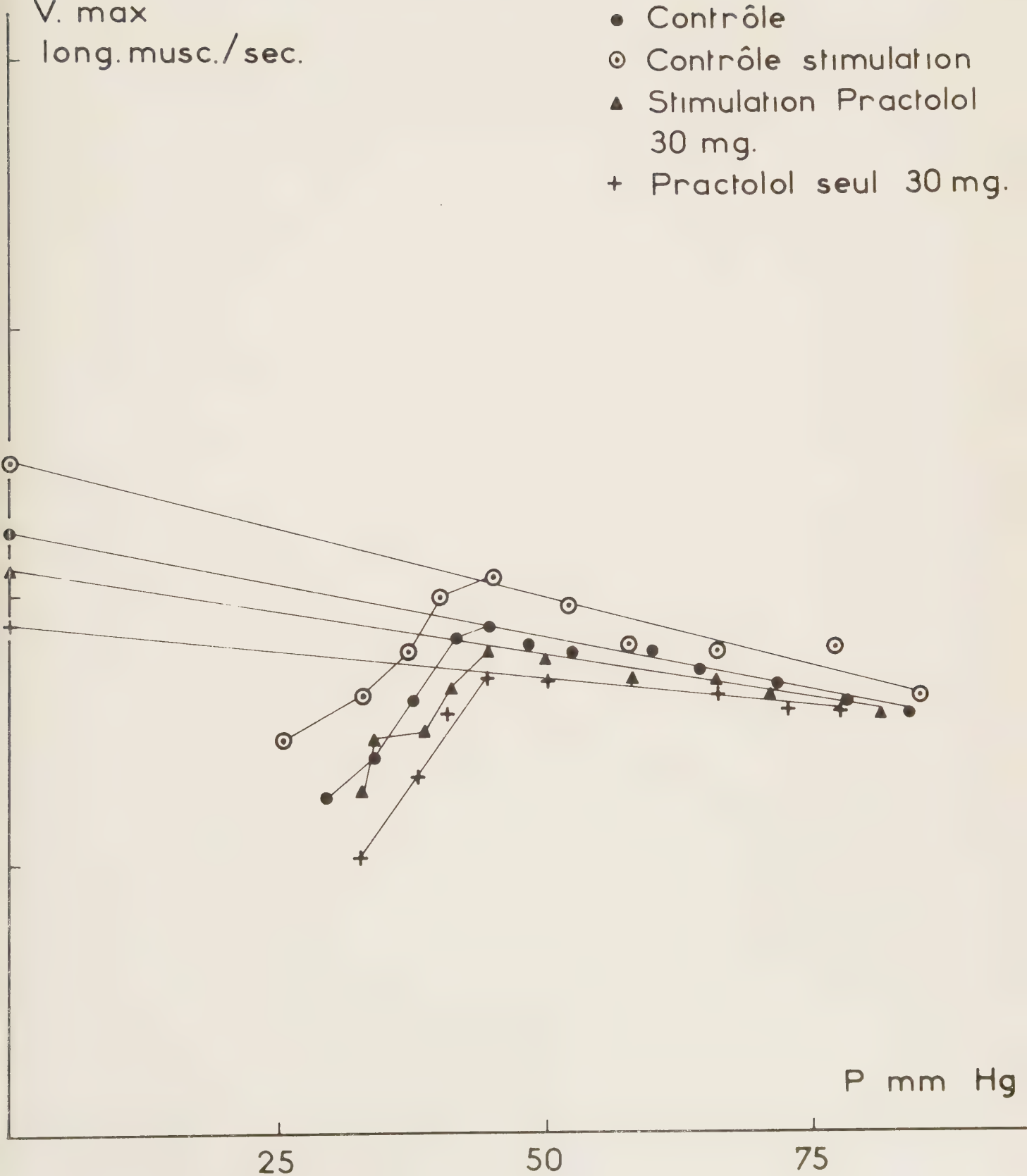
- Contrôle
- ⊙ Contrôle stimulation
- ▲ Stimulation Practolol 30 mg.
- + Practolol seul 30 mg.



N° 4

V. max
long. musc./sec.

- Contrôle
- ⊙ Contrôle stimulation
- ▲ Stimulation Practolol 30 mg.
- + Practolol seul 30 mg.

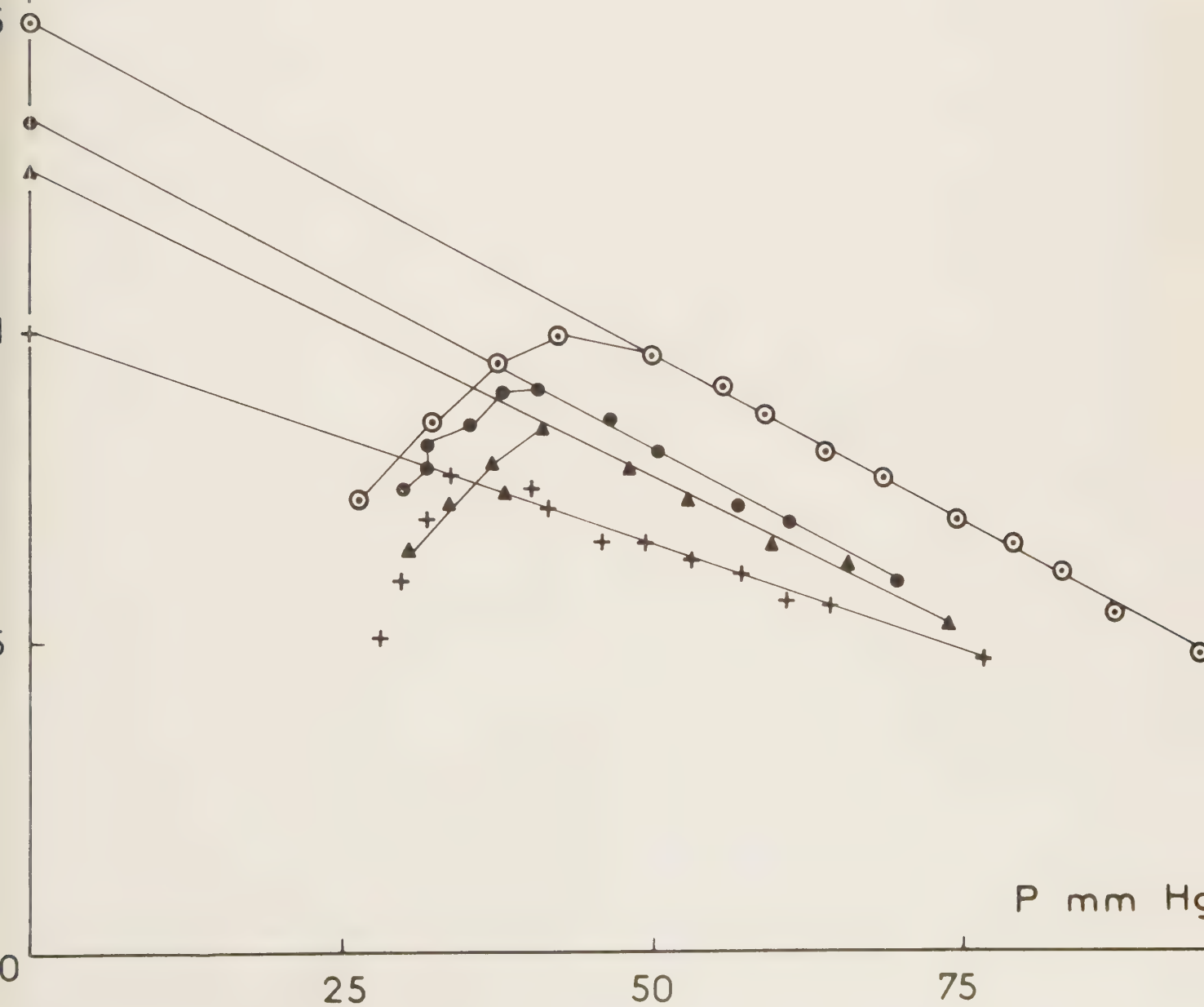


N°5

V. max.

long. musc./sec.

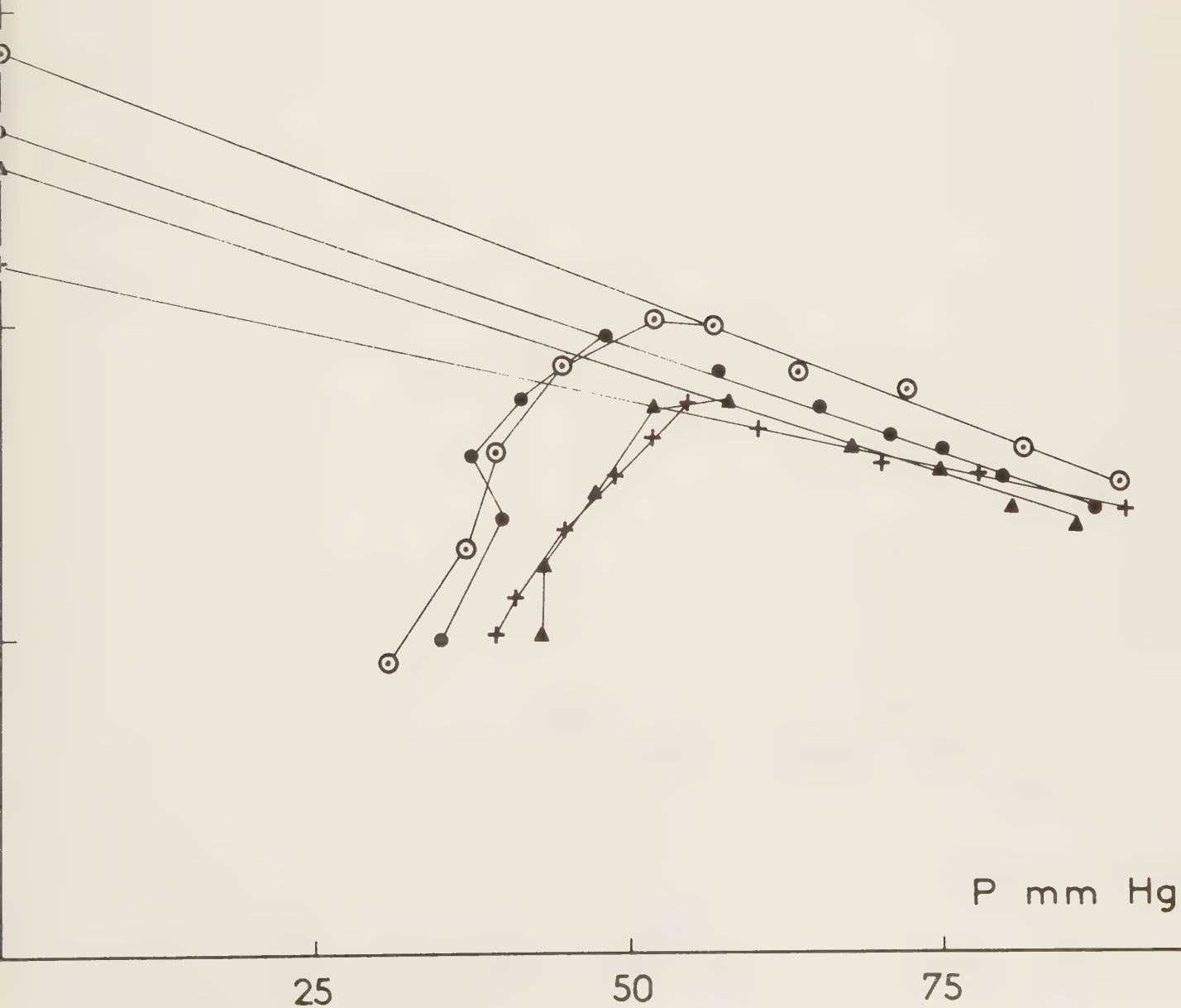
- Contrôle
- Contrôle stimulation
- ▲ Stimulation Practolol 30 mg
- + Practolol seul 30 mg



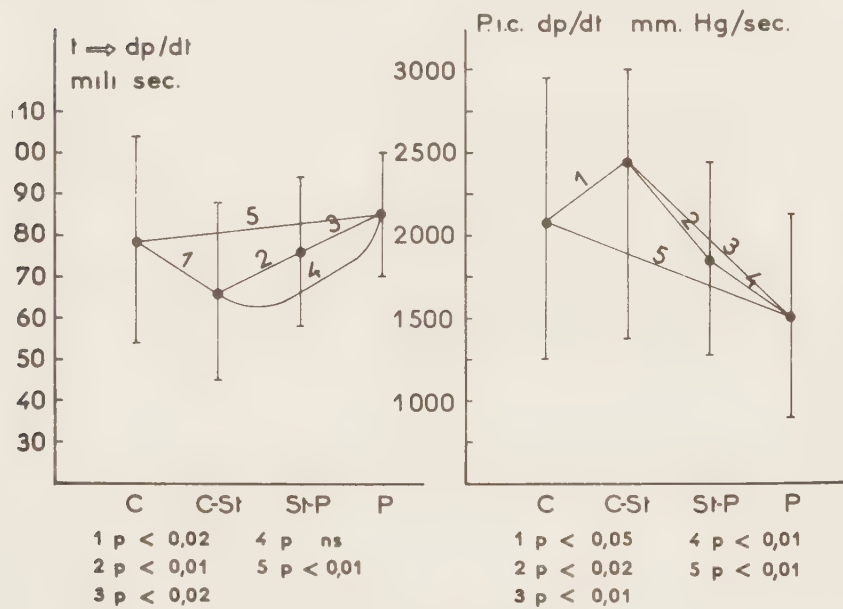
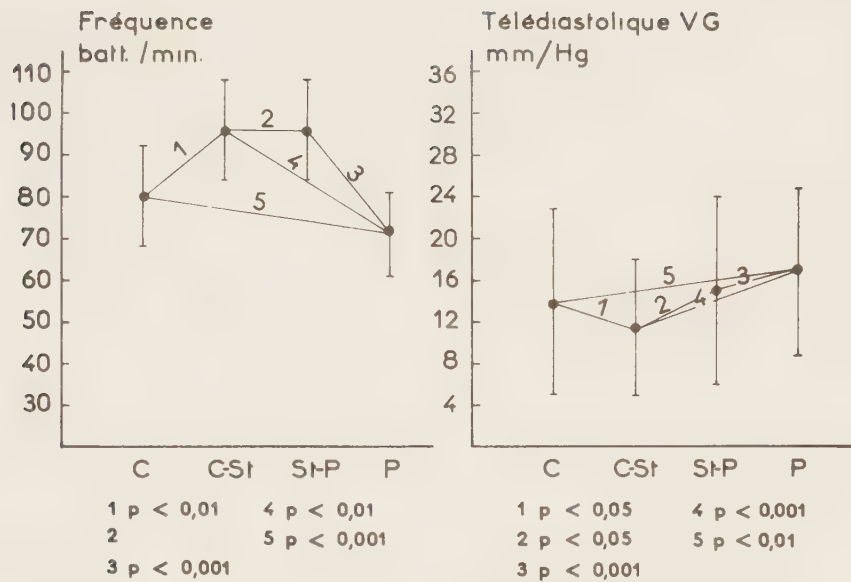
N°6

V. max
long. musc./sec.

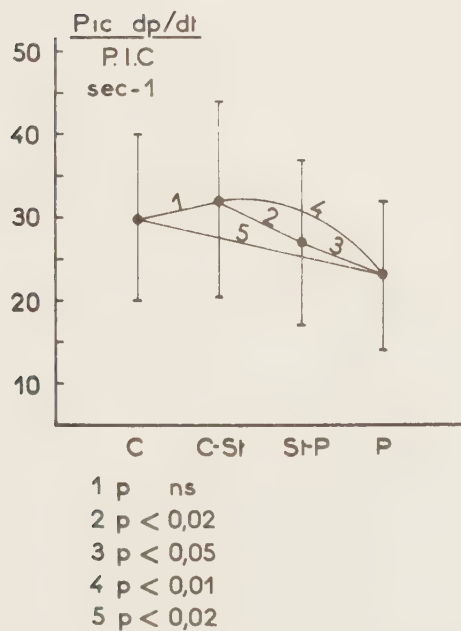
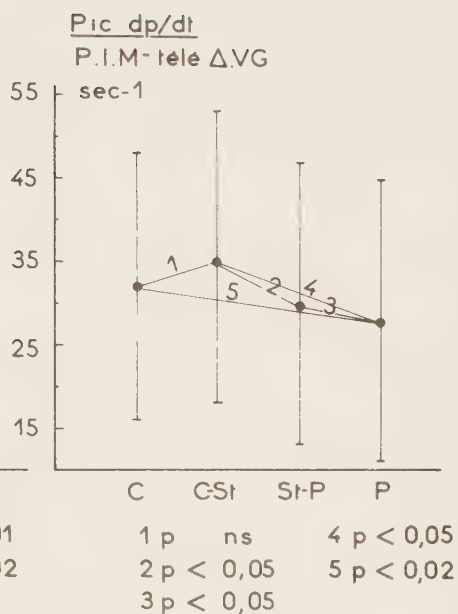
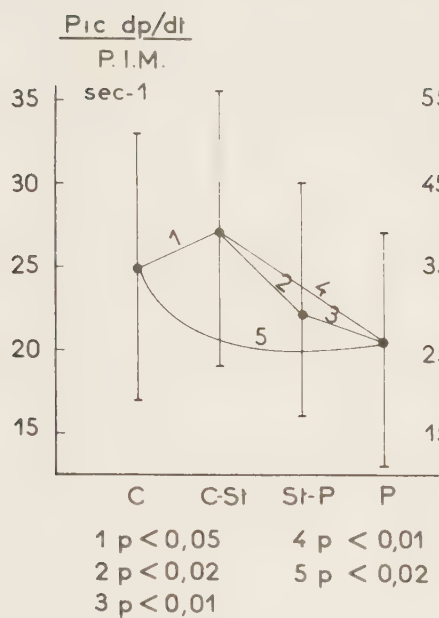
- Contrôle
- ⊙ Contrôle stimulation
- ▲ Stimulation Practolol 30 mg.
- + Practolol seul 30 mg



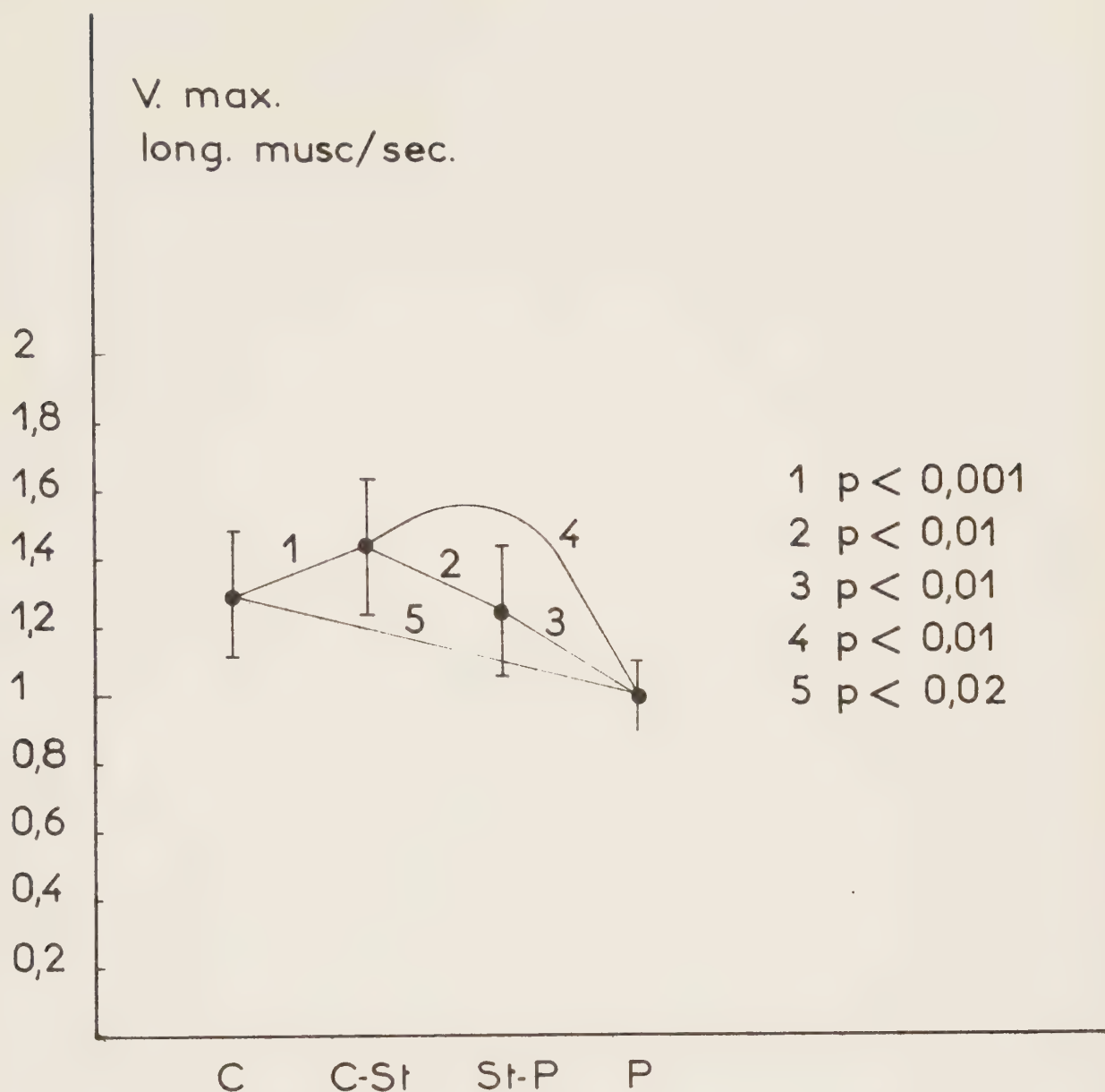
ANNEXE III



C. Contrôle C-St. Contrôle Stimulation
 St-P. Stimulation Practolol 30mg P. Practolol seul 30mg.



P.I.M. - Pression Isovolumétrique maximum
P.I.C. - Pression Isovolumétrique commune
C - Contrôle
C-St - Contrôle Stimulation
St-P - Stimulation Practolol 30mg
P - Practolol seul 30 mg.



C - Contrôle

C-St- Contrôle Stimulation

St-P- Stimulation Practolol 30 mg.

P- Practolol seul 30 mg.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABBOTT BC. et MOMMAERTS WF.
A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle preparation .
J.Gen.Physiol.42 : 533, 1959
- 2 - AHLQUIST RP.
Study of the adrenotropic receptors .
Amer.J.Physiol. 153 : 586, 1948
- 3 - ALLEN JD., PANTRIDGE JF., SHANKS RG.
Practolol in treatment of ventricular dysrhythmias in acute myocardial infarction .
Postgraduate Med.J. 47 (Suppl.) : 29, 1971
- 4 - ARIENS EJ.
The structure-activity relationships of beta-adrenergic drugs and beta-adrenergic blocking drugs .
Annals of The New-York Academy of Sciences
139 : 606, 1967
- 5 - ARESKOG NH., ADOLFSSON L.
Effects of a cardioselective beta-adrenergic blocker (ICI 50 172) at exercise in angina pectoris .
Brit.Med.J. 2 : 601, 1969
- 6 - BARRETT AM.
The pharmacology of Practolol .
Postgr.Med.J. 47 (Suppl.) : 7, 1971
- 7 - BARRETT AM. et OULLUM VA.
The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias
Brit.J.Pharmacol. 34 : 43, 1968
- 8 - BARRETT AM., CROWTHER AF., DUNLOP D., SHANKS RG.
et SMITH LH.
Cardio-selective beta-blockade
Arch.Pharmacol.Exp.Pathol. 259 : 152, 1968
- 9 - BARRETT AM.
Automatic nervous system activity in anesthetized animals .
In : Symposium on Cardiac arrhythmias .
SANDOE E., FLENSTED-JENSEN E. et OLESEN KH.
A.B. ASTRA Edit.SODRETAL JE, Suede. 1970, p500

- 10 - BARRETT M.
Cardio selective beta-blockade : pharmacological studies with ICI 50 172 .
- 11 - BAY G., LUND-LARSEN , LORENTSEN E. et SIVERTSSEN E.
Haemodynamic effects of Propranolol in acute myocardial infarction .
Brit.Med.J. 1 : 141, 1967
- 12 - BENSAID J., SOZUTEK Y., SCEBAT L. et LENE GRE J.
Effets hémodynamiques de la stimulation auriculaire droite avant et après administration d'un agent beta-bloquant .
Arch.Mal.Coeur 64 : 670, 1971
- 13 - BERKOWITZ WD., WITT AL., LAV SM., STEINER CM., DAMATO AN.
The effect of Propranolol on cardiac conduction .
Circulation 40 : 855, 1969
- 14 - BIGGER JT., BASSETT AL. et HOFFMAN BF.
Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers .
Cir.Res. 22 : 221, 1968
- 15 - BOCAGE AJ., OTERO H. et HARRIS AS.
Preventive effect of beta-adrenergic blockade with Practolol on early ventricular arrhythmias after coronary occlusion
Circulation 42-43 (Suppl.) : 142, 1972
- 16 - BRADLEY EL. et BARR JW.
Fore'n aft triangle formula for rapid estimation of area dye dilution curve .
Am.Heart J. 78 : 643, 1969
- 17 - BRAUNWALD E., ROSS J. et SONNENBLICK ED.
Mechanisms of contraction of the normal and failing heart .
The New England J.Med. 277 n°15 : 794, 1967
- 18 - BRAUNWALD E., ROSS J.Jr. et SONNENBLICK ED.
Mechanisms of contraction of the normal and failing heart .
The New England J.Med. 277 n°16 : 853, 1967
- 19 - BRICK I., HUTCHISON KJ., McDEVITT DG., RODDIE IC. et SHANKS RG.
Comparison of the effects of ICI 50 172 and Propranolol on the cardiovascular responses to adrenaline, isoprenaline and exercise .
Brit.J.Pharmacol. 34 : 127, 1968

- 20 - BUSSMANN WD., RAUCH M. et KRAYENBUEHL MP.
Coronary and hemodynamic effects of myocardio
selective beta-receptor blockade by ICI 50 172
in the closed chest dog .
Am.Heart J. 79 : 347, 1970
- 21 - CANNON WB. et ROSENBLUETH A.
Autonomic neuroeffector systems .
New York.Mac Millan.1937
- 22 - COVELL JW., ROSS J.Jr., TAYLOR RR.
The effects of increasing frequencies of contraction
on the force-velocity relations of the left ventri-
cle .
Cardiovas.Res. 1 : 2, 1967
- 23 - COHN HJ. et LUCHI RJ.
Some cellular and metabolic considerations relating
to the action of quinidine as a prototype antiarrhy-
thmic agent .
Am.J.Med. 37 : 685, 1964
- 24 - COULOMB A.
Effets de l'ICI 50 172 sur les troubles du rythme
à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde .
Thèse Paris 1971
- 25 - CROSS
Influence of coronary perfusion and myocardial
edema on pressure-volume diagram of left ventricle.
Am.J.Physiol. 201 : 102, 1961
- 26 - DALE HH.
On some physiological actions of ergot .
J.Physiol. 34 : 163, 1906
- 27 - DAVIS LD. et TEMTE JV.
Effects of propranolol on the transmembrane poten-
tials of ventricular muscle and Purkinje fibers of
the dog .
Circ.Res. 22 : 661, 1968
- 28 - DUNLOP D. et SHANKS RG.
Selective blockade of adrenoreceptive beta-recep-
tors on the heart .
Brit.J.Pharmacol. 32 : 201, 1968
- 29 - DOHADWALLA AN., FREEDBERG AS. et VAUGHAN WILLIAMS EM.
The relevance of beta-receptor blockade to ouabaine
induced cardiac arrhythmias .
Brit J.Pharmacol. 36 : 257, 1969

- 30 - ENRIGHT CP., HANNAH H. et REIS RL.
Effect of acute regional myocardial ischemia on left
ventricular function in dogs .
Circ.Res. 26 : 307, 1970
- 31 - EPOIS A., BARDET J., ROUDY G., ROCHA P., BOURDARIAS JP., MATHIVAT A.
Haemodynamic effects of selective beta-adrenergic
blockade during the acute stage of myocardial infarc-
tion .
Brit.Heart J. (sous presse)
- 32 - FARHAD A., BARDET J., ROUDY G., BOURDARIAS J.-P.
et MATHIVAT A.
Etude comparative de deux méthodes de calcul simpli-
fié du débit cardiaque par dilution d'un indicateur .
Arch.Mal.Coeur 7 : 827, 1972
- 33 - FINEGAN RE., MARLON AM. et HARRISON DC.
Hemodynamic effects of Practolol .
Circulation 41-42, III : 40, 1970
- 34 - FORWARD SA., MCINTYRE KM., LIPANA JG. et LEVINE JH.
Active stiffness of the intact canine left ventricle
with observations on the effect of acute and chronic
myocardial infarction .
Circulation Res. 19 : 970, 1966
- 35 - GIBSON DG., BALCON R. et SOWTON E.
Clinical use of ICI 50 172 as an antidysrhythmic
agent in heart failure .
Brit.Med.J. 3 : 161, 1968
- 36 - GIBSON DG. et SOWTON E.
Effects of ICI 50172 in man during erect exercise .
Brit.Med.J. 1 : 213, 1968
- 37 - GIBSON DG. et SOWTON E.
Utilisation des corps bloquants les récepteurs beta-
adrénergiques dans les troubles du rythme .
A.N.P.C.V. 12 : 19, 1969
- 38 - GIBSON DG.
Haemodynamic effect of Practolol .
Postgraduate Med.J. 47 (Suppl.) : 16, 1971
- 39 - GIBSON DG.
Hemodynamic effects of Practolol .
Brit.Heart J. 34 : 92, 1972

- 40 - GLEASON WL., BRAUNWALD E.
Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse .
J.Clin.invest. 41 : 80, 1962
- 41 - GOLDSTEIN RE., HALL CA. et EPSTEIN SE.
The relative negative inotropic and chronotropic effects of Practolol and Propranolol .
Circulation 43-44, II : 170, 1971
- 42 - HILL AV.
Heat of shortenning and dynamic constants of muscle
Proc.Rev.Soc.London 126 : 135, 1938
- 43 - HILL AV.
Series elastic composent of muscle .
Proc.Rog.Soc.London 137, (Suppl. B) : 273, 1950
- 44 - HOOD WB., BIANCO JA., KUMAR R. et WHITING RB.
Experimental myocardial infarction .
IV. Reduction of left ventricular compliance in the healing phase .
J.Clin.Invest. 49 : 1323, 1970
- 45 - HUCENHOLTZ RG., ELLISON RC., URSCHEL CW., MIRSKY I.
et SONNENBLICK EH.
Myocardial force-velocity relationship in clinical heart disease .
Circulation 41 : 191, 1970
- 46 - HUXLEY HE.
Mechanism of muscular contraction .
Sci.Amer. 213 : 18, 1965
- 47 - DONDEERS JJH. et BENEKEN JEW.
Computer model of cardiac muscle mechanics .
Cardiovascular Res. Suppl. I : 34, 1971
- 48 - JEWITT DE., MERCER CJ. et SHILLINGFORD JP.
Practolol in the treatment of cardiac dysrhythmias due to acute myocardial infarction .
Lancet 2 : 227, 1969
- 49 - JEWITT DE., BURGESS PA. et SHILLINGFORD JP.
The circulatory effects of Practolol in patients with acute myocardial infarction .
Cardiovas.Res. 4 : 188, 1970

- 50 - JEWITT DE. et CROXSON R.
Practolol in the management of cardiac dysrhythmias
following myocardial infarction and cardiac surgery
Postgraduate Med.J. 47 (Suppl.) : 25, 1971
- 51 - KASPARIAN H. et WIENER L.
Left ventricular compliance and volume changes in
coronary heart disease .
Circulation 40 (Suppl. III) : 119, 1969
- 52 - LANDS AM., ARNOLD A., McAULIFF JP., LUDUEMA FP.
et BROWN TG.
Differentiation of receptor systems activated by
sympathomimetic amines .
Nature 214 : 597, 1967
- 53 - LANGLEY JN.
On the reaction of cells and of nerve in digms to
certain poisons, chiefly as regards the reaction of
striated muscle to nicotine and to curare .
J.Physiol. 33 : 374, 1905
- 54 - LEON DF., THOMPSON ME., SHAVER JA. et McDONALD RH.
Hemodynamic effects of Practolol at rest and du-
ring exercise .
Circulation 45 : 46, 1972
- 55 - LUND-LARSEN PG. et SIVERTSSEN E.
Hemodynamic effects of Propranolol and H 56/28
(aptin) in patients with acute myocardial infarction
Acta Med.Scand. 186 : 187, 1969
- 56 - McDONALD AG. et McNEILL RS.
A comparison of the effect on airway resistance of
a new blocking drug ICI 50 172 and Propranolol .
Brit.J.Anesth. 40 : 508, 1968
- 57 - McNICOL MW., RIORDAN JF., ADNER MW. et TATTERSFIELD AE.
The control of cardiac arrhythmias with Practolol .
Postgraduate Med.J. 47 (Suppl.) : 35, 1971
- 58 - MASON DT., SONNENBLICK EH., ROSS J.Jr., COVELL JW.
et BRAUNWALD E.
Time to peak dp/dt : a useful measurement for eva-
luating the contractile state of the human heart .
Circulation 32 (Suppl. II) : 145, 1965
- 59 - MASON DT., SONNENBLICK EH., COVELL JW., ROSS J.Jr.
et BRAUNWALD E.
Assessment of myocardial contractility in man :
relationship between the rate of pressure rise and
developed pressure throughout isometric left ventri-
cular contraction .
Circulation 36 (Suppl. II) : 183, 1967

- 60 - MASON DT.
Usefulness and limitation of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man .
Am.J.Cardiol. 23 : 516, 1969
- 61 - MASON DT., BRAUNWALD E., COVELL JW., SONNENBLICK EH.
et ROSS J.Jr.
Assessment of cardiac contractility . The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole .
Circulation 44 : 47, 1971
- 62 - MATLOF et HARRISON DC.
Circulatory actions of Practolol in experimental myocardial infarction .
Circulation 43-44 (Suppl. II) : 60, 1971
- 63 - MIRSKY I, ELLISON RC. et HUCENOLTZ PG.
Assessment of myocardial contractility in children and young adults from ventricular pressure recordings .
Am.J.Cardiol. 27 : 359, 1971
- 64 - MORALES-AGUILERA A. et VAUGHAN-WILLIAMS EM.
The effect on cardiac muscle of beta-receptor antagonist in relation to their activity as local anes-
thesics .
Brit.J.Pharmacol. 24 : 332, 1965
- 65 - MORAN NC. et PERKINS ME.
Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analog of Insoproterenol .
J.Pharmacol.Exp.Ther. 124 : 223, 1958
- 66 - MURAD F., CHI YM., RALL TW. et SUTHERLAND EW.
Adenyl-cyclase : III. Effects of catécholamines and choline esters on the formation of adenosine 3'5' phosphate by preparations from cardiac muscle and liver .
J.Biol.Chim. 237 : 1233, 1962
- 67 - NEJAD NS., KLEIN MD., MIRSKY I. et LOWN B.
Assessment of myocardial contractility from ventricular recordings .
Cardiovasc.Res. 5 : 15, 1971
- 68 - PALMER KNV., LEGGE JS., HAMILTON WFD. et DIAMENT ML.
Effect of a selective beta-adrenergic blocker in preventing falls in arterial oxygen tension following isoprenaline in asthmatic subjects .
Lancet 2 : 1092, 1969

- 69 - PAPP J. et VAUGHAN-WILLIAMS EM.
A comparison of the antiarrhythmic actions of
ICI 50 172, Propranolol, and their effects on in-
tracellular cardiac action potentials and other
of cardiac function .
J.Pharmacol. 37 : 391, 1969
- 70 - PARMLEY WW. et SONNENBLICK EH.
Series elasticity on heart muscle . Its relation to
contractile element velocity and proposed muscle
models .
Circulation Res. 20 : 112, 1967
- 71 - PATON DM.
The evidence for different types of beta-adrenergic
receptors .
Am.Heart J. 77 : 707, 1969
- 72 - PODOLSKY RJ.
Mechanochemical bases of muscular contraction .
Fed.Proc. 21 : 964, 1962
- 73 - POWELL CE. et SLATER IH.
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a
dichoro analog of Isoproterenol .
J.Pharmacol.Exp.Ther. 122 : 480, 1958
- 74 - PRICHARD BNC., LIONEL NDW. et RICHARDSON GA.
Comparison of Practolol and Propranolol in angina
pectoris .
Postgraduate Med.J. 47 (Suppl.) : 59, 1971
- 75 - RALL TW. et WEST TC.
Potentiation of cardiac inotropic responses to nore
pinephrine by theophylline .
J.Pharmacol.Exp.Ther. 139 : 269, 1963
- 76 - ROBISON GA., BUTCHER RW., YE I., MORGAN I
et SUTHERLAND EW.
Effect of epinephrine in adenosine 3'5' phosphate
levels in isolated perfused rat heart .
Molec.Pharmacol. I : 168, 1969
- 77 - ROBISON GA., SUTHERLAND EW.
Sympathin E, sympathin I and the intracellular le-
vel of cycle AMP .
Circulation Res. 46-47 (Suppl. I), 1970
- 78 - ROSS J.Jr., LINHART JW. et BRAUNWALD E.
Effects of changing heart rate in man by electrical
stimulation of the right atrium : studies at rest,
during exercise and with Isoproterenol .
Circulation 32 : 549, 1965

- 79 - ROSS G. et JORGENSEN CR.
Effect of cardio-selective beta-adrenergic blocking agent on the heart and coronary circulation .
Cardiovasc.Res. 4 : 148, 1970
- 80 - REEVES TJ. et HEFFNER LL.
Isometric contraction and contractility in the intact mammalian ventricle .
AM;Heart J. 64 : 525, 1962
- 81 - SANDLER G. et CAYTON CA.
Clinical evaluation of Practolol ; a new cardio-selective beta-blocking agent in angina pectoris .
Brit.Med.J. 2 : 399, 1970
- 82 - SALES B. et COSGROVE MB.
The metabolism and distribution of the selective adrenergic beta-blocking agent, Practolol .
J.Pharmacol.Exp.Ther. 172, 2 : 338, 1970
- 83 - SARNOFF SJ., MITCHELL JH., GILMORE JP. et REMENSNYDER JP.
Homeometric autoregulation in the heart .
Circulation Res. 8 : 1077, 1960
- 84 - SCHEUER J.
Metabolisme du coeur dans la défaillance cardiaque.
A.N.P.V.C. 12 : 273, 1970
- 85 - SIEGEL JH. et SONNENBLICK EH.
Isometric time-tension relationship as an index of myocardial contractility .
Circulation Res. 12 : 597, 1963
- 86 - SIEGEL JH., SONNENBLICK EH., JUDGE RD. et WILSON NS.
The quantification of myocardial contractility in dog and man .
Cardiologia . 189, 1964
- 87 - SKELTON CL., LEVEY GS. et EPSTEIN SE.
Positive inotropic effects of dilatryl cyclic adenosine 3'5' monophosphate .
Circulation Res. 36 : 35, 1970
- 88 - SMITH SC., LLOYD-JONES W., SERUR J., URSCHEL CW., SONNENBLICK EH. et ELLIS FH.
Effect of atrial pacing, increased after-load, and beta-blockade on left ventricular hemodynamics in chronic experimental myocardial infarction .
Circulation 43-44 (Suppl. II) : 228, 1971

- 89 - SMITHEN CS., BALCON R. et SOWTON E.
The effects of Practolol on exercise tolerance
in patients with angina pectoris .
Amer.J.Cardiol. 26 : 660, 1970
- 90 - SOMANI P. et LUM BKB.
The antiarrhythmic actions of beta-adrenergic
blocking agents .
J.Pharmacol.Exp.Ther. 147 : 194, 1963
- 91 - SOMANI P.
Antiarrhythmic activity of the beta-adrenergic
bloking agent .
1 - isopropylamino - 3 (3 tolyloxy) - 2 - Proprano-
lol (ICI 50 172)
Amer.Heart J. 77 : 63, 1969
- 92 - SONNENBLICK EH.
Implications of muscle mechanics in the heart .
Fed.Proc. 21 : 975, 1962
- 93 - SONNENBLICK EH.
Force-velocity relation in mammalian heart muscle .
Amer.J.Physiol. 202 : 931, 1962
- 94 - SONNENBLICK EH., BRAUNWALD E. et WILLIAMS JF.Jr.
Effects of exercise on myocardial force-velocity
relations in intact unanesthetized man : relative
roles of changes in heart rate, sympathetic activi-
ty and ventricular dimensions .
J.Clin.Invest. 44 : 2051, 1965
- 95 - SONNENBLICK EH., MORROW AG. et WILLIAMS JF.Jr.
Effects of heart rate on the dynamics of force
development in the intact human left ventricle .
Circulation 33 : 945, 1966
- 96 - SONNENBLICK EH.
Correlation of myocardial ultrastructure and function
Circulation 38 : 29, 1968
- 97 - SONNENBLICK EH., PARMLEY WW., URSCHER VW. et BRUSTAERT DL.
Fonction ventriculaire : appréciation de la contrac-
tilité myocardique chez le sujet normal et pathologique
A.N.P.V.C. 12 : 497, 1970
- 98 - SOWTON E., BALCON R., CROSS D. et FRICK H.
Haemodynamic effects of ICI 50 172 in patients with
ischemic heart disease .
Brit.Med.J. 1 : 215, 1968

- 99 - SURAWICZ B. et LASSETER KC.
Actions des drogues sur l'électrocardiogramme .
A.N.P.V.C. 13 : 29, 1971
- 100- SUTHERLAND EW. et ROBISON GA.
Section II : Metabolic effects of catecholamines
A : The role of cyclic B'5' AMP in responses to
catecholamines and other hormones .
Pharmacol.Rev. 18 : 145, 1966
- 101- SUTHERLAND EW., ROBISON GA. et BUTCHER RW.
Some aspects of the biological role of adenosine
3'5' monophosphate (cyclic AMP) .
Circulation 37 : 279, 1968
- 102- TAYLOR RR.
Theoretical analysis of the isovolumic phase of
left ventricular contraction in terms of cardiac
muscle mechanics .
Cardiovas.Res. 4 : 429, 1970
- 103- VAUGHAN-WILLIAMS EM. et SZEKERES L.
A comparison of tests for antifibrillatory action .
Brit.J.Pharmacol. 17 : 424, 1961
- 104- VERAGUT UP. et KRAYENBUHL HP.
Estimation and quantification of myocardial contrac-
tility in the closed-chest dog .
Cardiologia 47 : 96, 1965
- 105 -WALLACE AG., SKINNER NS. et MITCHELL JH.
Hemodynamic determinants of the maximal rate of
rise of left ventricle .
Amer.J.Physiol. 205 : 30, 1963
- 106- WEST TC. et AMORY DW.
Single fiber recording of the effect of quinidine at
atrial pace-maker sites in the isolated right atrium of
the rabbit .
J.Pharmacol.E xp.Ther. 130 : 183, 1960
- 107- YEATMAN LA., PARMLEY WW. et SONNENBLICK EH.
Effects of temperature on series elasticity and con-
tractile elements motion in heart muscle .
Amer.J.Physiol. 217 : 1039, 1969

- 108 - GROSSMAN W., HAYNES F., PARASKOS J., SALTZ S.,
DALEN JE. et DEXTER L.
Alterations in preload and myocardial mechanics
in the dog and in man .
Circulation Res. 31 : 83, 1972
- 109 - MEHMEL H., KRAYENBUEHL HP. et RUTISHAUSER W.
Peak measured velocity of shortening in the canine
left ventricle .
J.Appl.Physiol. 29 : 637, 1970
- 110 - PARMLEY WW., CHUCK L. et SONNENBLICK EH.
Relation of Vmax to different models of cardiac
muscle .
Circulation Res. 30 : 34, 1972
- 111 - POLLACK CH.
Maximum velocity as an index of contractility in
cardiac muscle . A critical evaluation .
Circulation Res. 26 : 111, 1970

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-

